



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO

**ESPECIALIZACIÓN EN ODONTOLOGÍA PARA EL NIÑO Y EL
ADOLESCENTE**

**TRABAJO FINAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ODONTOLOGÍA PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES**

Título:

**EPIGENÉTICA: INFLUENCIA DEL AMBIENTE EN EL
DESARROLLO DEL MACIZO CRÁNEO-MAXILOFACIAL Y DE
ESTRUCTURAS BUCALES DEL FETO EN FORMACIÓN.**

ALUMNA: Od. Lucía Emilia Giménez.

DIRECTOR: Dr. Walther Zavala.

**Mendoza, Argentina
Abril 2020**

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL	I
INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	II
SIGLAS	III
AGRADECIMIENTOS	1
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCION	4
CAPÍTULO 1	7
EMBRIOLOGÍA GENERAL Y DEL MACIZO MÁXILO FACIAL	7
1.1 EMBRIOLOGÍA GENERAL	8
1.2 EMBRIOLOGÍA DEL MACIZO MAXILOFACIAL	9
1.3 EMBRIOLOGÍA DENTARIA: ODONTOGÉNESIS.	15
CAPÍTULO 2	17
EPIGENÉTICA	17
2.1 CONCEPTO	17
2.2 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA EPIGENÉTICA.	17
2.3 IMPLICANCIA DE LA EPIGENÉTICA EN EL DESARROLLO HUMANO.	23
CAPÍTULO 3	27
TERATOGENIA	27
3.1 CONCEPTO:	27
3.2 CLASIFICACIÓN DE FACTORES TERATÓGENOS:	28
3.2.1 FACTORES AMBIENTALES:	28
3.2.1.1 <i>FACTORES QUIMICOS: DROGAS Y FÁRMACOS.</i>	30
3.2.1.2 <i>AGENTES INFECCIOSOS</i>	36
3.2.1.3 <i>AGENTES FÍSICOS</i>	38
3.2.1.4 <i>FACTORES MATERNOS: AMBIENTE UTERINO</i>	38
3.2.2 HERENCIA MULTIFACTORIAL	40
3.2.2.1 <i>MALFORMACIONES Y ALTERACIONES MAXILOFACIALES NO SINDRÓMICAS</i>	40
3.2.2.2 <i>MALFORMACIONES CONGÉNITAS SINDRÓMICAS.</i>	49
RECOMENDACIONES Y ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE MALFORMACIONES COGÉNITAS CAUSADAS POR FACTORES EPIGENÉTICOS	52
CONCLUSIÓN	56
BIBLIOGRAFÍA	58

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Intervenciones de prevención o tratamiento de los defectos congénitos. OMS. (2010)	50
--	-----------

SIGLAS

AF: Ácido fólico.

ADN: Ácido desoxiribonucleico.

ADP: Adenosin di fosfato.

ARN: Ácido ribonucleico.

CG: Citosina/Guanina.

DTN: Defectos del tubo neural.

DNMT: ADN metiltransferasa.

ECLAMC: Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas.

ETAF: Espectro del trastorno alcohólico fetal.

ET AL: y colaboradores.

HAT: Histona acetiltransferasa.

HDAC: Histona deacetilasa.

HDM: Histona demetilasa.

HMT: Histona metiltransferasa.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PB: Par de bases.

PFN: Proceso frontonasal.

PMS: Proceso maxilar superior.

PNL: Proceso nasal lateral.

PNM: Proceso nasal medio.

SAF: Síndrome del alcoholismo fetal.

TCOF1: Gen Treacher Collins-Franceschetti 1.

TGFA: Factor de crecimiento transformante alfa.

TGFB3: Factor de crecimiento transformante beta 3.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

Zn: Zinc.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de finalización de especialidad, es el reflejo del cierre de una etapa de instrucción profesional y aprendizaje muy valiosa en mi formación académica, por lo que al elegir el tema se tuvo en cuenta el esfuerzo y dedicación que conllevaron años de esfuerzo, viajes, estudios y capacitación profesional.

A los profesores, y a todo el cuerpo docente que tuvimos el privilegio de conocer, quienes desde un principio supieron compartir sus conocimientos sin barreras, e inculcar el deseo y motivación de crecimiento profesional y aprendizaje constante en este, el camino elegido.

A mi director de tesina, quien logró cautivar mi interés sobre el tema elegido, desde el primer año de cursado, y quien luego brindó todo su conocimiento, tiempo y predisposición para realizar este trabajo.

A mis compañeras, con quienes mes a mes compartimos y formamos parte de esta etapa profesional que, mediante este trabajo llega a su fin, dejándome no solo 12 colegas excepcionales, sino también 12 amigas para toda la vida.

A mi familia, padres y hermanos, por su apoyo incondicional eterno.

A mi familia mendocina, tíos y prima, quienes supieron recibirme durante los años de viajes, y acompañarme en cada día de cursado.

RESUMEN

La epigenética como ciencia, adopta la definición de ser el estudio de los cambios heredables en la regulación de la actividad y expresión de los genes por acción de factores externos, que no son dependientes de la secuencia del ADN, es decir, no originan modificaciones en el orden de la secuencia de las bases nitrogenadas del ADN.

El trabajo principal de esta ciencia es esclarecer cómo, cuándo y por qué se regula la expresión de los genes, y de qué manera el ambiente influye sobre esta expresión.

El epigenoma es mayormente vulnerable a los diversos factores ambientales durante la embriogénesis debido a que la síntesis de ADN durante dicho periodo es significativamente alta, y los patrones de metilación del ADN, requeridos para el desarrollo de tejidos normales, son establecidos durante esta etapa de intenso desarrollo. Las modificaciones epigenéticas causadas por el ambiente nutricional del embrión y por el ambiente externo que rodea a su madre, están involucradas en la etiología de enfermedades y malformaciones, siendo la gran diferencia con la genética, la epigenética es un proceso reversible, debido a que los mecanismos que intervienen están regulados por enzimas.

El crecimiento y desarrollo humano implica un proceso complejo, dinámico y continuo, que se origina partiendo de una única célula, la cual, mediante diferentes acciones de división, migración, diferenciación, reorganización y muerte programada, culminara en la formación de un ser humano íntegro. A lo largo de este proceso se desarrollan los diferentes sistemas y órganos, teniendo lugar el desarrollo bucomaxilofacial durante las primeras semanas de gestación, periodo de mayor sensibilidad a la acción de factores extrínsecos, y como consecuencia, a la aparición de malformaciones congénitas.

ABSTRACT

Epigenetics as a science, adopts the definition of being the study of inheritable changes in the regulation of the activity and expression of genes by the action of external factors, which are not dependent on the DNA sequence, that is, they do not originate modifications in the order of the sequence of the nitrogenous bases of DNA.

The main work of this science is to clarify how, when and why gene expression is regulated, and how the environment influences this expression.

The epigenome is mostly vulnerable to various environmental factors during embryogenesis because DNA synthesis during this period is very high, and the DNA methylation patterns required for the development of normal tissues are established during this stage of intense development. Epigenetic modifications caused by the nutritional environment of the embryo and by the external environment that surrounds its mother, are involved in the etiology of diseases and malformations, being the great difference with genetics, epigenetics is a reversible process, because the Intervening mechanisms are regulated by enzymes.

Human growth and development implies a complex, dynamic and continuous process, which originates from a single cell, which, through different actions of division, migration, differentiation, reorganization and programmed death, will culminate in the formation of a whole human being. Throughout this process the different systems and organs develop, taking place the maxillofacial development during the first weeks of gestation, period of greater sensitivity to the action of extrinsic factors, and as a consequence, to the appearance of congenital malformations.

INTRODUCCION

Teniendo en cuenta al niño como un ser biopsicosocial, inmerso en un ambiente con el cual constantemente se encuentra relacionado desde el día uno de gestación, se propuso investigar sobre cómo el ambiente genera modificaciones, cambios, improntas, en ese individuo en gestación; sin olvidar que, el primer medio en el que se encuentra el ser humano, es el útero materno. Por ello es que se incorporó a la madre en este trabajo. El enfoque se dirigió hacia el crecimiento y desarrollo de estructuras cráneo-maxilofaciales y bucales, las cuales tienen primordial desarrollo durante las primeras semanas de vida intrauterina, demostrando que cualquier noxa, factor o agente actuante puede generar grandes cambios en su génesis y posterior desarrollo, condicionando no solo la forma sino también las funciones de dichas estructuras a futuro en la vida del niño (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010) (Gorlin *et al.*, 2001) (Moore *et al.*, 2013).

Al referirse al medio ambiente, indirectamente se está aludiendo a la epigenética. La epigenética es responsable de los cambios heredables en el ADN e histonas, que no implican alteraciones en la secuencia de nucleótidos y modifican la estructura y condensación de la cromatina, por lo que afectan la expresión génica y el fenotipo. Las modificaciones epigenéticas son realizadas a través de la metilación del ADN y modificaciones de histonas (Nussbaum *et al.*, 2016).

Debido a que los mecanismos epigenéticos han cobrado gran importancia, con la creciente asociación de estos con enfermedades complejas y comunes, así también como por su impacto en la salud de generaciones futuras y en la evolución humana, se puede observar que la epigenética tiene un claro impacto en la evolución del individuo y en la de su descendencia (Martínez Frías, 2009) (Nussbaum *et al.*, 2016).

Siendo entonces la epigenética el accionar del medioambiente sobre el ADN (expresión génica) del ser humano en formación, más precisamente, de un niño en crecimiento y desarrollo (Martínez Frías, 2009).

Es posible enumerar numerosos factores que actúan sobre el crecimiento y desarrollo de estructuras craneo faciales durante el periodo intrauterino (Carlson, 2014) (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010) (Gorlin *et al.*, 2001) (Moore *et al.*, 2013) (Sadler, 2012), tales factores y su accionar sobre estructuras orales, fueron investigados en el presente trabajo.

El ADN de un individuo se forma desde el momento de la concepción, por ello la epigenética que se ha de desarrollar es la ocasionada por factores ambientales, que actuarían sobre el feto en formación, siendo su medio de desarrollo el útero materno. La madre posee un rol de gran importancia: será quien reciba primeramente la acción de dichos factores que luego serán consecuentemente transmitidos al embrión durante su gestación (Martínez Frías, 2009).

Las estructuras orales y craneofaciales, las cuales darán como resultado la futura cara del niño, comienzan a desarrollarse desde la cuarta hasta la séptima semana de vida intrauterina, y la mayoría de dichas estructuras derivan de los arcos branquiales. Estos se originan entre la cuarta y quinta semana de vida intrauterina. Dicho esto, todo factor o agente medioambiental que actúe sobre la mujer, tendrá repercusión en el feto y generará modificaciones y/o alteraciones en su crecimiento y desarrollo (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Al hablar de factores ambientales, se hace referencia a factores externos como lo es un agente químico (fármacos, pesticidas, drogas), hábitos tóxicos y conductas de la madre, noxas patógenas (virus, bacterias) (Carlson, 2014) (Moore *et al.*, 2013).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, los objetivos de este trabajo se centrarán en:

- Reconocer y describir los acontecimientos epigenéticos que intervienen en el desarrollo de estructuras orofaciales.
- Explicar y describir los procesos de crecimiento y desarrollo de estructuras orofaciales en normalidad, para poder reconocer la existencia de alteraciones en alguno de ellos.
- Enumerar los principales agentes del medioambiente que podrían alterar el proceso de crecimiento y desarrollo de estructuras orofaciales.

- Describir patologías y anomalías más frecuentes en el crecimiento y desarrollo de estructuras orofaciales.
- Formular recomendaciones a mujeres embarazadas sobre medidas preventivas de salud con posible repercusión en el crecimiento y desarrollo del futuro bebé.

CAPÍTULO 1

EMBRIOLOGÍA GENERAL Y DEL MACIZO MÁXILO FACIAL

El desarrollo del ser humano consiste en un proceso continuo y complejo, el cual tiene comienzo con la fecundación, para luego continuar con diversos procesos celulares entre los cuales se destacan; la división, migración, muerte programada, diferenciación, crecimiento y reorganización celular, entre otras (Moore *et al.*, 2013). El crecimiento y el desarrollo del embrión pueden verse afectados negativamente por una amplia variedad de factores epigenéticos (agentes ambientales, también llamados teratógenos) (Gorlin *et al.*, 2001). Diferentes autores afirman que existe un periodo de mayor susceptibilidad del embrión a sufrir alteraciones en su desarrollo (Carlson, 2014) (Gorlin *et al.*, 2001) (Moore *et al.*, 2013) (Sadler, 2012).

Se menciona como período de susceptibilidad máxima, al tiempo transcurrido entre las semanas 3 y 8 de gestación (aproximadamente 45 días post fecundación), correspondiente a la etapa en que se produce el establecimiento inicial de la mayoría de los órganos y regiones corporales, en donde la división y diferenciación celular junto con la morfogénesis se encuentran en sus niveles máximos de expresión (Carlson, 2014) (Gorlin *et al.*, 2001) (Moore *et al.*, 2013).

La embriología es reconocida como la ciencia que se ocupa de investigar las fases del desarrollo humano, describiendo principalmente los acontecimientos que suceden durante las primeras 8 semanas del desarrollo, denominado periodo embrionario o de organogénesis, e implica mayormente procesos de diferenciación celular y morfogénesis (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Es de vital importancia tener conocimiento sobre los sucesos principales que se llevan a cabo en la organogénesis, para poder determinar el momento en el que se produjo una anomalía específica y las posibles causas de tal malformación (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Una vez identificados los factores teratógenicos, la prevención primaria de los defectos congénitos sería posible mediante la implementación de medidas específicas en mujeres embarazadas o en aquellas que planean un embarazo. La

comprensión de los procesos epigenéticos que actúan durante los eventos reproductivos plantea nuevas posibilidades para prevenir anomalías congénitas (Martínez Frías, 2009).

La diferenciación celular durante el desarrollo embrionario fetal implica diferentes procesos epigenéticos que, si se alteran, pueden afectar las células somáticas o germinales. Como consecuencia, estos cambios pueden transmitirse a las generaciones futuras (Martínez Frías, 2009).

1.1 EMBRIOLOGÍA GENERAL

La anatomía del desarrollo es el campo de la embriología (desarrollo prenatal del embrión y el feto), que se encarga de las modificaciones que sufren las células, tejidos, órganos y todo el cuerpo en conjunto, partiendo de la célula germinal aportada por cada progenitor, hasta el ser humano. El desarrollo prenatal es más rápido que el postnatal y comporta modificaciones más llamativas (Moore y Persaud, 2004).

El desarrollo del ser humano consiste en un proceso continuo y complejo, el cual tiene comienzo con la fecundación, precisamente cuando un ovocito es alcanzado por un espermatozoide, momento desde el cual tienen acontecimiento diferentes procesos celulares (división, migración, muerte programada, diferenciación, crecimiento y reorganización entre otras), transformando al ovocito fecundado (célula altamente especializada y pluripotencial), denominada cigoto, en un ser humano integro multicelular (Moore *et al.*, 2013).

Para una mejor comprensión de los procesos que tienen lugar en el desarrollo de estructuras bucales y faciales, se sintetizarán los acontecimientos morfológicos y estructurales más significativos desde el comienzo del periodo embrionario, haciendo especial énfasis en aquellas semanas en donde tiene lugar el desarrollo del macizo craneofacial y estructuras bucales.

1° semana: Los sucesos más importantes que ocurren en este periodo inicial, son la fecundación, quien da inicio al desarrollo, segmentación y compactación, donde se forma la mórula, cavitación y eclosión, dando lugar al blastocisto; y como último, se da inicio al proceso de implantación del embrión al epitelio uterino (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

2° semana: Implantación del blastocisto en el revestimiento uterino. Aproximadamente 6-7 días post fecundación, el embrión inicia el proceso de adhesión al revestimiento epitelial endometrial, para luego sumergirse en el estroma endometrial (Carlson, 2014). En este periodo se forma también, el disco bilaminar, una cavidad amniótica, la cual recubrirá y protegerá en un futuro al feto. Aparece el saco vitelino y cavidad coriónica, se destaca el comienzo de la circulación útero placentaria primitiva, (gracias a la erosión que acontece en los vasos sanguíneos endometriales, que permiten dicha difusión), siendo ésta la primera nutrición del embrión (Moore *et al.*, 2013).

3° Semana: Fundamentalmente, se forman las tres capas germinativas mediante la gastrulación, generando así el ectodermo, mesodermo y endodermo que conforman el denominado disco trilaminar, quien será el responsable de originar todos los tejidos específicos del organismo del futuro individuo (Moore *et al.*, 2013) (Sadler, 2012).

En este período se localiza la membrana bucofaringea, la cual se ubica en sentido anterior y la membrana cloacal, de localización posterior (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Concluye la formación del tubo neural y crestas neurales. Como fenómeno destacable comienza la formación de vasos sanguíneos en el embrión (angiogénesis), siendo uno de los componentes clave en el desarrollo de la interfase entre el embrión y la madre, se establece la circulación uteroplacentaria, que actúa como medio para el aporte de nutrientes y oxígeno, así como para la eliminación de los desechos del embrión (Carlson, 2014), sin embargo, la sangre propiamente dicha no se formará hasta la 5° semana de vida intrauterina; por otro lado, en este periodo se forma un primordio del corazón, el cual lo hace desde el mesodermo (Moore *et al.*, 2013).

1.2 EMBRIOLOGÍA DEL MACIZO MAXILOFACIAL

4° a 8° Semana: Estas semanas están caracterizadas por un crecimiento rápido, el cual dictamina la aparición de pliegues y curvaturas, siendo los más

importantes el plegamiento en sentido longitudinal (rostrocaudal) y en sentido transversal (dorsoventral), por lo que el embrión cambia totalmente su morfología, adoptando una forma de letra “C”, similar a la forma que tendrá el feto a futuro (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

A raíz del encorvamiento, en la región cefálica, debajo de la eminencia cerebral anterior, se observa una depresión que toma el nombre de estomodeo (cavidad bucal primitiva), esta cavidad es superficial y adquiere profundidad al ir creciendo hacia delante las estructuras que la rodean, dicho esto, la misma se encuentra delimitada: por delante por el proceso frontal en desarrollo, por detrás y hacia abajo por la eminencia cardíaca, lateralmente por los arcos branquiales y separada en el fondo de la faringe por la membrana bucofaríngea, para luego, al finalizar la 4° semana de desarrollo, perforarse y comunicarse con la porción inicial del tubo digestivo con la cavidad amniótica. Se originan también, las paredes laterales y ventrales de la faringe, originando los arcos faríngeos a expensas fundamentalmente del mesodermo (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Es destacable que la región bucomaxilofacial es la primera región del organismo que experimenta maduración del sistema neuromuscular, debido a que la boca participa en reflejos vitales como son la respiración, succión y deglución, los cuales deben haberse completado al momento del nacimiento. Como consecuencia, existe una gran relación entre el crecimiento y desarrollo facial (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

La importancia de la formación de los arcos branquiales para el profesional odontólogo reside en que, de estos derivan estructuras fundamentales para el desarrollo de la región del macizo craneofacial (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Los arcos branquiales, se desarrollan a partir de las paredes laterales y piso de la faringe, al principio de la 4° semana, por proliferación mesenquimática, el endodermo de la faringe se invagina entre los arcos, y da origen a los surcos branquiales, que luego formarán las bolsas faríngeas (Moore *et al.*, 2013).

A partir de cada arco faríngeo, se forman diferentes estructuras; el 1° arco da origen a ambos procesos maxilares junto con el cartilago de Meckel, el 2° arco,

los huesos: estribo del oído medio, apófisis estiloides y ligamento estilohioideo junto con el hueso hioides. En consecuencia, el primer par de arcos faríngeos cumple un papel fundamental en el desarrollo facial del futuro feto (Moore *et al.*, 2013).

El 3° arco por otro lado, origina el cuerno mayor del hioides y parte inferior de su cuerpo; 4°, 5° y 6° arcos dan formación a cartílagos internos, llamados tiroides, cricoides, aritenoides, cuniculado y cuneiforme. Los músculos que se desarrollan en los arcos son concomitantes a los huesos que derivan de cada estructura, e inervados por el nervio craneal existente en dicho arco (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Al culminar la 4° semana, surge el proceso frontal y dos engrosamientos en forma de placa, llamados placodas olfatorias o nasales, por proliferación del ectodermo superficial, los cuales posteriormente se invaginarán en la parte media, para dar origen a las fosas nasales aproximadamente en la 5° semana de vida intrauterina (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Se denomina proceso nasal lateral a la porción externa del borde de la fosa y proceso nasal medio a la porción interna del mismo, donde los procesos nasales medios se unen entre sí, y hacia arriba se continúan con el resto del proceso frontal para formar el proceso frontonasal que dará lugar a la frente y el dorso y punta de nariz, mientras que de la fusión de los procesos nasales laterales con los procesos maxilares nacerá el ala de la nariz. El PFN, es una estructura destacada en las primeras fases del desarrollo facial, y su formación es resultado de un sistema de señales muy sensible, que comienza con la síntesis de ácido retinoico, proveniente del ectodermo (Carlson, 2014) (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

El rasgo más llamativo que da inicio al desarrollo facial, es la aparición de las placodas olfatorias, que en un futuro será el rostro propiamente dicho del feto (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Entre las 6° y 7° semana se fusionan los procesos nasales medios y laterales por debajo de la fosa olfatoria, debido al crecimiento de las prominencias maxilares en sentido medial, suceso que comprime a los PNM, haciendo que desaparezca la

hendidura entre ambos procesos (PNM y PMS), mientras que los PNL se encargaran de formar el labio superior (Sadler, 2012).

Para la formación de la estructura de la cara y de la región mandibular, participan varios procesos, dispuesto alrededor de la depresión del estomodeo, presente en un embrión humano de 4-5 semanas. Estos componentes son: el PFN (único); dos procesos maxilares y dos mandibulares, además de los dos PNM y dos PNL, que forman entre sí, el primordio nasal (Carlson, 2014).

Vale destacar, que para algunos autores las estructuras participantes en la conformación de la cara, son solo 5, debido a que no integran a los PNL (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Dentro de los movimientos que acontecen para la formación de las estructuras faciales, se destacan: el proceso maxilar crece y se dirige hacia arriba y adelante, mientras que el proceso mandibular a diferencia del anterior, progresa hacia la línea media por debajo del estomodeo, logrando fusionarse con su homónimo del lado contrario para conformar mandíbula y labio inferior. Los procesos mandibulares y maxilares se fusionan lateralmente para dar lugar a la mejilla y abertura bucal. Por otro lado, se forma dorso y punta de nariz gracias al crecimiento de partes laterales, haciendo que se aproximen las fosas olfatorias, elevándose al espacio existente entre ambas, mientras que el ala nasal se origina por la fusión de procesos nasales laterales con los maxilares, separados primero por el surco nasolagrimal, el que luego dará origen al conducto nasolagrimal (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Estudios clínicos y embriológicos, afirman que el origen del labio superior le corresponde íntegramente a los PMS y que las partes inferiores de los procesos nasales por la profundidad adquirida, al cubrirse por prolongaciones mediales de PMS, formarían la porción media del labio superior, denominada: *filtrum* (Breitsprecher *et al.*, 2002).

Aproximadamente entre la 5° y 6° semana, se forma el paladar primario, gracias a la fusión completa de los procesos nasales medios, originando así el segmento intermaxilar, el cual tiene en su formación 3 componentes particulares (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010):

- Componente labial: el cual forma la parte media o *filtrum* del labio superior.
- Componente maxilar: el cual abarca la zona anterior del maxilar, donde erupcionaran los cuatro incisivos superiores junto con su mucosa bucal.
- Componente palatino: de forma triangular con su vértice hacia atrás, originando el paladar primario.

Las fositas olfatorias, ubicadas entre los procesos nasales medios y los procesos nasales laterales, se invaginan en el mesénquima cefálico y su extremidad caudal se une al techo del estomodeo, encontrándose separada por la membrana buconasal, y es en la 6° semana donde al perforarse, contacta cavidades nasal y bucal; ésta, recibe el nombre de coana primitiva, situada detrás del paladar primario, para luego ubicarse en la faringe al formarse el techo definitivo de la cavidad bucal, separando así cavidades nasal y bucal nuevamente (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010) (Moore *et al.*, 2013).

El paladar secundario, se origina entre la 7° y 8° semana, y lo hace a expensas de la cara interna de los procesos maxilares, debido a la formación de los procesos nasales laterales, los cuales crecen en dirección hacia línea media, para luego poder fusionarse y originar el paladar secundario; al principio, estos procesos se ubican uno a cada lado de la lengua, quien se encuentra también en pleno desarrollo, y logra descender a la 8° semana, junto con el piso de boca, provocando que los procesos palatinos cambien su dirección de crecimiento hacia arriba y en sentido horizontal para lograr la fusión de dichos procesos (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

En la 10° semana acontece la fusión entre ambos paladares (primario y secundario), quedando como testigo de esta unión el agujero o foramen incisivo (Carlson, 2014) (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Tanto el interés como la importancia en la palatogénesis, residen en que cualquier falla o alteración en los mecanismos participantes (elevación, horizontalización y posterior fusión), los cuales constan de una gran complejidad aun no del todo conocida, consecuentemente resultaría en la aparición de una malformación congénita, llamada fisura palatina (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Es válido destacar, que, para algunos autores, la lengua tendría un papel principal en la disposición horizontal de los procesos palatinos, esto se debería al rápido aumento de tamaño del maxilar inferior, lo que provocaría la tracción de los músculos linguales, permitiendo el descenso lingual. A raíz de este descenso, se origina un cambio de presión entre la cavidad buconasal y el medio externo, que deriva en el ingreso de líquido amniótico y consecuentemente, la elevación de las crestas palatinas, para que luego éstas se ubiquen en forma horizontal (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

El origen de la lengua deriva del 1°,2°,3° y 4° arco branquial respectivamente, alrededor de la 4° semana de desarrollo. En la cara interna de los arcos mandibulares se pueden encontrar dos engrosamientos laterales denominadas protuberancias linguales laterales, y entre ellas se ubica un tubérculo impar y medio, los cuales tienen su origen a partir del primer arco, detrás del tubérculo una elevación recibe el nombre de cúpula, la cual se forma por unión mesenquimática del 2°,3° y 4° arco. La epiglotis por otro lado, deriva de la porción posterior del 4° arco, y se divisa como un abultamiento en dicha zona (Sadler, 2012).

Previamente expuesto, la lengua lograría su descenso, por formación completa del piso de boca a expensas de la cara interna del proceso mandibular, formando entonces, una cavidad bucal real (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

La formación de labios y mejillas ocurre al finalizar la 6° semana, se produce la separación del labio de su mucosa bucal debido a la presencia de una gruesa lámina de tejido epitelial, denominada lámina labial/ vestibular, la cual se desarrolla en proximidad a la lámina dental. Como consecuencia de la invaginación de la lámina labial en el mesénquima (respetando la forma de los maxilares), las células centrales del epitelio por falta de nutrición se desintegran, dividiendo al epitelio, y generando así, el labio (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Quedan entonces los labios separados de la mucosa que reviste los procesos alveolares, dando el vestíbulo bucal; en la zona de la línea media, dicha separación no es tan marcada, y es en donde se formará el frenillo labial. Para el

desarrollo del labio inferior participarían únicamente los procesos mandibulares, mientras que, para el labio superior, intervienen los procesos nasales medios y procesos maxilares, para dar los primeros la porción media o *filtrum*, y los últimos sus porciones laterales (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

1.3 EMBRIOLOGÍA DENTARIA: ODONTOGÉNESIS.

Al transcurrir la 6° semana de crecimiento y desarrollo, acontece la diferenciación de la lámina dental o listón dentario a partir de la capa basal del epitelio que recubre en ese momento la cavidad bucal, esta lámina significaría la aparición del primer esbozo del desarrollo de los órganos dentarios (Sadler, 2012).

Los elementos dentarios se generan a partir de brotes epiteliales, los cuales tienen origen en la porción anterior de los maxilares y luego se dirige en sentido posterior hacia su lugar de erupción. Los encargados de la formación de los órganos dentarios con las capas germinativas: epitelio ectodérmico, quien dará lugar al esmalte, y el ectomesénquima quien formará todos los tejidos restantes (dentina, pulpa, cemento, ligamento periodontal, y hueso alveolar) (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

La formación dentaria acontece durante la 6° semana de vida intrauterina (alrededor del día 45), continuando a lo largo de toda la vida del elemento dentario, y para este proceso pueda tener lugar, se llevan a cabo numerosos cambios químicos, morfológicos y funcionales (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

Como primer suceso, se menciona la aparición de la lámina dental alrededor de la 6° semana de desarrollo, la cual deriva de interacciones ectodérmico-mesenquimatosas (Carlson, 2014). Por inducción de los tejidos y capas germinativas se da origen a dos nuevas estructuras que son la lámina vestibular y dentaria, la primera será responsable de la formación de estructuras como el surco vestibular entre carrillo y los elementos dentarios, mientras que la segunda, será la encargada de alojar primeramente a los 10 gérmenes deciduos (aproximadamente a la 8° semana de desarrollo) y luego a los 32 gérmenes permanentes respectivamente (alrededor del 5° mes de gestación), siendo los

segundos y terceros molares, los únicos elementos que se desarrollan luego del nacimiento (específicamente durante la primera infancia 4-5 años de edad) (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

El desarrollo de cada elemento dentario acontece gracias a diferentes estadios, los cuales solo se nombrarán: estadio de brote o yema, estadio de casquete, estadio de campana y, por último, el estadio de folículo dentario, terminal o maduro (Carlson, 2014) (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010).

CAPÍTULO 2

EPIGENÉTICA

2.1 CONCEPTO

La epigenética, se ocupa y hace referencia a los cambios heredables en el ADN e histonas que no implican alteraciones en la secuencia de nucleótidos, al mismo tiempo que se generan modificaciones en la estructura y condensación de la cromatina, siendo entonces, afectada la expresión génica y el fenotipo. Concluyendo que, el epigenoma controla la expresión de los genes, silenciando o activando los mismos, como así también, definiendo el momento y lugar de su expresión (Martínez Frías, 2009).

El término “epigenética”, fue acuñado por Conrad Hal Waddington en 1942, quien la definió como: “el estudio de todos los eventos que llevan al desenvolvimiento del programa genético del desarrollo” o, “el complejo proceso de desarrollo que media entre genotipo y fenotipo”, considerándose entonces a Waddington como padre de la epigenética, debido a sus aportes y descubrimientos para con esta rama de la genética (Dupont *et al.*, 2009) (Van Speybroeck, 2002).

2.2 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA EPIGENÉTICA.

Actualmente, está descripto que la epigenética actúa mediante marcas moleculares detectables, las cuales generan modificaciones a nivel transcripcional de los genes. Dichas marcas o improntas, son estables en las futuras generaciones una vez establecidas (Morgan y Whitelaw, 2008).

Se hace referencia entonces, a cambios estructurales heredables, como así también en la organización del ADN, los cuales no implican alteraciones en la secuencia del mismo, pero si modulan la expresión génica, por lo tanto, se obtienen cambios heredables en el fenotipo, no así en el genotipo (Morgan y Whitelaw, 2008) (Bártová *et al.*, 2008).

Los mecanismos tradicionales de regulación epigenética abarcan tanto la metilación del ADN como modificaciones de histonas, debido a que dichas proteínas tienen como función de empaquetar el ADN, y, considerando que ambos mecanismos participarían en la regulación de los procesos que remodelan la cromatina. Estas modificaciones afectan la actividad transcripcional de los genes, los cuales una vez establecidos, serían relativamente estables a través de los procesos de división celular (Morgan y Whitelaw, 2008) (Wang *et al.*, 2008).

En organismos eucariotas, el ADN se encuentra empaquetado en forma de cromatina dentro del núcleo, para luego ser organizada estructuralmente como heterocromatina silenciosa y eucromatina activa. La heterocromatina corresponde a la mayor parte del material nuclear, incluyendo a los telómeros y regiones pericentroméricas; las cuales son regiones ricas en secuencias repetitivas con un bajo contenido génico (Kim *et al.*, 2009).

El resto del genoma se encuentra formando eucromatina, el cual es transcripcionalmente activo, debido a que posee la mayoría de los genes. La cromatina está conformada principalmente por histonas (H2A, H2B, H3 y H4) éstas enrollan el ADN en nucleosomas, (núcleo de histonas), los cuales consisten en 147pb envueltos alrededor de un octámero de histonas. Estas histonas poseen un dominio carboxilterminal globular y una cola aminoterminal no estructurada, la cual se extiende del nucleosoma y puede ser modificada epigenéticamente. (Kouzarides, 2007) (Martínez Frías, 2009).

Una gran variedad de modificaciones, que actuarían en la modificación de las colas aminoterminal se han descrito, incluyendo: metilación en los residuos de lisina y arginina, acetilación en residuos de lisina, ubiquitinación y sumoilación de lisinas, fosforilación de serinas y treoninas. Si bien el significado de dichas modificaciones no ha sido del todo comprendido aun, se cree que tanto la acetilación como la metilación de residuos de lisina, son marcas moduladoras claves para la activación o anulación transcripcional (Martínez Frías, 2009).

Las diferentes modificaciones que sufre el ADN como la metilación, y en las histonas la acetilación, derivan en cambios en la condensación de la cromatina que regulan el ingreso de la maquinaria transcripcional y, en consecuencia, la expresión génica. Si bien se desconoce el orden en el que acontecen dichos

cambios, se puede afirmar que las distintas marcas epigenéticas interactúan entre sí. Los procedimientos mediante los cuales las modificaciones epigenéticas son mantenidas y transmitidas a las divisiones celulares futuras no han sido bien comprendidos. Sin embargo, en mamíferos complejos, dichos mecanismos serían dinámicos y reversibles mediante sucesos coordinados en su desarrollo, pudiendo sufrir cambios específicos durante varios procesos celulares importantes, como lo son la progresión del ciclo celular y diferenciación (Bártová *et al.*, 2008) (Kim *et al.*, 2009).

A finales de la década del 40, se describieron las modificaciones covalentes de las bases del ADN, sin embargo, fue recién en el año 1969 cuando se sugirió que tales modificaciones en el ADN, tendrían la capacidad de modular la expresión génica (Griffith y Mahler, 1969).

Debido a su estabilidad inherente, la metilación del ADN es uno de los mecanismos epigenéticos más generalizados en los mamíferos y representa un medio para silenciar la expresión génica (Bird, 2002).

La metilación del ADN se lleva a cabo por modificación covalente en el quinto carbono (C5) de la citosina y la mayoría se presenta en forma de dinucleótidos CpG en el genoma, estos estarían distribuidos heterogéneamente en el genoma humano, encontrándose concentrados en sitios llamados islas CpG, (regiones de ADN genómico) (Ramsahoye *et al.*, 2000), en donde una isla CpG contiene aproximadamente 200 pb con un contenido del 50% de citosinas y guaninas, y una relación esperada de CG mayor correspondiente al 60%. Se ha establecido que la 5-metil citosina conformaría aproximadamente el 1% del total de bases nitrogenadas del ADN, representando entre el 70-80% del total de dinucleótidos CpG ubicados en el genoma (Ehrlich *et al.*, 1982).

Las familias de enzimas capaces de metilar el ADN son llamadas DNA metiltransferasas (DNMT) (Goll y Bestor, 2005), gracias a que varias de ellas han sido identificadas, se ha podido crear una clasificación según la preferencia por sustrato y la función realizada; teniendo entonces: DNMT3A y DNMT3B, las cuales son metiltransferasas de novo, es decir, se encargan de establecer el patrón de metilación de citosinas en el ADN no metilado, sin descartar la

posibilidad que podrían tener también actividad demetilasa de ADN (Goll y Bestor, 2005) (Klose y Bird, 2006).

Las metiltransferasas de novo (DNMT3A y DNMT3B) son expresadas en células embrionarias tempranamente, siendo este el momento en donde ocurrirían la mayoría de los procesos de metilación de novo (Goll y Bestor, 2005) (Okano *et al.*, 1999).

La metilación global de novo se lleva a cabo durante la embriogénesis, al ser restablecidas las marcas de metilación del ADN, luego de la demetilación genómica para la reprogramación epigenética. Una vez establecida, se espera que los patrones de metilación del ADN sean sostenidos en el tiempo, mediante las divisiones celulares. Esta función está a cargo de la DNMT1, la cual posee una íntima relación con el ADN hemimetilado y se asocia de manera estable con el ADN recién replicado, por lo que lograría copiar los patrones de metilación de las hebras parentales en las hebras recién sintetizadas durante la replicación del ADN (Kim *et al.*, 2009).

Se ha identificado un mecanismo autoinhibitorio en el que los dinucleótidos CpG no metilados no interactuarían con el sitio activo de la DNMT1 para asegurar que únicamente los dinucleótidos CpG hemimetilados sean metilados (Song *et al.*, 2010).

La metilación de las citosinas en los mamíferos es un proceso bien conservado en las divisiones celulares, por lo que cualquier falla para mantener la información epigenética, conllevaría a consecuencias graves para la célula tales como expresión génica anormal, apoptosis celular, y aumentaría la predisposición a patologías como el cáncer (Kim *et al.*, 2009).

En general, se considera que el patrón de metilación del genoma en células somáticas diferenciadas es estable y heredable; pese a esto, se ha documentado reprogramación de los patrones de metilación durante los estadios del desarrollo en células germinales y embriones en etapa de preimplantación (Hirasawa *et al.*, 2008). Las células germinales primordiales sufren una demetilación genómica, mientras las células germinales maduras están hipermetiladas en comparación con las células somáticas (Bird, 2002). Se ha observado también, metilación de

islas CpG específica para genes importantes en el desarrollo, lo que sugeriría un mecanismo programado de metilación del ADN (Kim *et al.*, 2009).

Aunque la mayoría de los CpG en el genoma se encuentran metilados, los dinucleótidos CpG ubicados en islas CpG cerca a promotores están típicamente no metilados durante el desarrollo y en tejidos normales. Sin embargo, un grupo de islas CpG en regiones promotoras estaría metilado de manera específica durante el desarrollo, además de las islas CpG metiladas en procesos de inactivación del cromosoma "X" e impronta genética en tejidos normales (Kim *et al.*, 2009).

Se ha descrito el evento de propagación de la metilación del ADN que inicia poco después de la fertilización, posterior a la demetilación genómica. La remetilación de la mayoría de los genes ocurre después del estadio de blastocisto y continúa más lentamente durante el resto del desarrollo embrionario y fetal (Santos *et al.*, 2002). Este fenómeno de dispersión no ha sido completamente comprendido, pero se cree que existiría una interacción entre la modificación de las histonas y metilación del ADN. Tal parece que la metilación del ADN o las modificaciones de histonas podrían atraer complejos represivos y generar una conformación de la cromatina que impide la actividad transcripcional (Kim *et al.*, 2009). Dicha alteración en la estructura de la cromatina influye a su vez en la cromatina cercana y hace que ésta se vuelva más sensible a la difusión de la metilación (Kim *et al.*, 2009) (Santos *et al.*, 2002).

Existe evidencia sobre los elementos dispersos en el genoma que actuando en CIS podrían comportarse como señales de metilación o limitar la metilación durante la extensión de la misma (Yates *et al.*, 1999). También se ha mencionado sobre la sobrerrepresentación de sitios de unión a elementos con dedos de zinc en los límites de islas CpG resistentes a la metilación, lo que sugiere que estos sitios podrían reforzar la unión del factor de transcripción promoviendo la actividad transcripcional e igualmente bloquear la extensión de la metilación. Es probable que un equilibrio dinámico entre la extensión de la metilación y su suspensión sea responsable de establecer y mantener la estabilidad de los patrones de metilación del ADN en células somáticas (Kim *et al.*, 2009).

En conjunto con la metilación del ADN, la acetilación y la metilación de histonas son las marcas epigenéticas mejor caracterizadas. La metilación de diferentes residuos de lisinas y argininas en las histonas puede dirigir a condensación de la cromatina y silenciamiento génico o a la descondesación de la cromatina y actividad transcripcional; estos procesos son regulados por las enzimas histona metiltransferasas (HMT) e histona demetilinas (HDM) (Kim *et al.*, 2009) (Bártová *et al.*, 2008).

La eucromatina es caracterizada por un alto nivel de acetilación de histonas, proceso mediado por las histonas acetiltransferasas (HAT). Contrariamente, las histonas deacetilasas (HDAC) son capaces de remover esta marca epigenética y generar represión transcripcional. Tal parece que los procesos de metilación y acetilación de histonas se refuerzan y se regulan el uno al otro (Bártová *et al.*, 2008).

Las modificaciones en las histonas afectan la estructura de la cromatina mediante la relación entre diferentes modificaciones en histonas y entre estas y las modificaciones en el ADN. Las modificaciones epigenéticas, como acetilación, fosforilación, metilación, ubiquitinación y ADP ribosilación de los núcleos de las histonas, influyen en el potencial de expresión genética del ADN al modificar la accesibilidad que tiene la maquinaria transcripcional a éste (Bártová *et al.*, 2008).

Entre los diferentes tipos de modificaciones de histonas, la metilación de residuos específicos de lisina en los extremos aminoterminales de las histonas son fundamentales para la formación de dominios funcionales de cromatina, como eucromatina y heterocromatina facultativa y constitutiva (Bártová *et al.*, 2008). La acetilación-deacetilación de lisinas se correlaciona con accesibilidad de la cromatina y transcripción, mientras que el efecto de la metilación de lisinas depende del número de grupos metilo y posición de los residuos de lisina (Kim *et al.*, 2009). Las modificaciones epigenéticas específicas no están aleatoriamente distribuidas en el núcleo interfásico, por lo que es probable que las modificaciones de las histonas participen en la compartimentación nuclear de la cromatina en diferentes dominios con diferencias en su actividad transcripcional (Bártová *et al.*, 2008).

La distribución de la cromatina en territorios en el núcleo interfásico tiene consecuencias funcionales en la regulación de la expresión génica. En general, se considera que las regiones de cromatina ricas en genes ocupan la porción interior en el núcleo interfásico y las regiones pobres en genes se localizan en la periferia nuclear. Por su parte, los genes transcripcionalmente activos tienden a localizarse más cerca del interior nuclear que los genes transcripcionalmente inactivos. Las diferentes observaciones de la organización del ADN en el núcleo apuntan a que la densidad génica local y la actividad transcripcional de los genes influyen más que las actividades individuales de los genes en la organización de la cromatina en el núcleo interfásico. La capacidad de las histonas para determinar el medio ambiente de la cromatina le permite regular procesos nucleares como replicación, transcripción, reparación del ADN y condensación cromosómica (Bártová *et al.*, 2008) (Kim *et al.*, 2009).

En contraste con la cantidad de conocimiento sobre los procesos de acetilación y metilación de histonas, es poco lo que se sabe sobre las otras modificaciones como fosforilación y ubiquitinación. Los estudios respecto a estas modificaciones de histonas son relativamente escasos, a pesar de que desempeñan un papel importante en la transcripción, reparación del ADN, inducción de la apoptosis y condensación cromosómica (Bártová *et al.*, 2008).

Asimismo, existe fuerte evidencia sobre la heredabilidad de las modificaciones de histonas en organismos multicelulares, cuyos mecanismos parecen ser más complejos que los de la metilación del ADN debido a que puede ser un proceso independiente de la replicación y además hay evidencia de participación de ARN no codificante en la maquinaria de modificación (Kim *et al.*, 2009).

2.3 IMPLICANCIA DE LA EPIGENÉTICA EN EL DESARROLLO HUMANO.

“La epigenética estudia lo que la genética ignora”.

(Michel Morange, 2005).

Diferentes autores (Slack, 2002) (Tamayo Orrego, 2013) (Van Speybroeck, 2002), hacen referencia a los postulados y trabajos de Conrad Hal Waddington,

quien formuló la llamada hipótesis o metáfora del paisaje molecular epigenético en la década del 40, donde ejemplificaba mediante el paisaje epigenético, la interacción entre el organismo, los genes y el ambiente durante el desarrollo, esta metáfora permitía representar las influencias ambientales en el desarrollo humano y la expresión génica, criticando así la comprensión unidireccional de la relación entre gen y producto de expresión típica de esa época (Tamayo Orrego, 2013).

En esta metáfora se proponía la existencia de una superficie donde se pueden ver depresiones de profundidad variable (a los cuales hace alusión como valles), separados por montañas, en donde se observa una esfera, la cual representa al embrión o a una célula de un organismo, la cual debe atravesar el paisaje por los valles hasta culminar su desarrollo, pasando de un estadio inmaduro a uno diferenciado (Tamayo Orrego, 2013).

Se habla de “un paisaje molecular”, haciendo referencia a un individuo en desarrollo, dicho paisaje a su vez es compuesto por varias esferas, las cuales representarían los distintos sistemas y órganos de un embrión, el cual debe recorrer un camino hacia la maduración, pasando de un estadio inmaduro a uno diferenciado (Van Speybroeck, 2002). Cuando la esfera llega a una bifurcación se quiere representar un momento de toma de decisiones, en el cual hay dos posibilidades, reflejándolo en una situación de toma de decisiones (Slack, 2002) y asemejándolo al desarrollo particular de un huevo, como una pelota recorriendo un valle, la cual tenderá a descender al fondo del valle, y si en el camino algo la empuja, ésta tenderá a volver al fondo y luego terminará en su lugar normal (Tamayo, 2013). Si se piensa en todas los componentes de un huevo en desarrollo (alas, ojos, piernas), sería representado todo el sistema (organismo) por medio de diferentes valles, los cuales parten del huevo fecundado y divergen gradualmente para terminar en diferentes órganos adultos maduros. Tal imagen, ha sido llamada “El paisaje epigenético” de Waddington (Tamayo Orrego, 2013).

Se conoce como epítasis a las relaciones múltiples, no recíprocas entre genes, en las cuales un gen puede enmascarar la expresión de otros (Mayr, 2002). El autor destacó cómo la selección natural opera en grupos de genes que actúan en conjunto, en lugar de en genes individuales. Descartando las teorías

evolutivas centradas en genes individuales, considerados uno a la vez (Mayr, 2002).

Para un desarrollo esquelético adecuado, es necesario, entre otros acontecimientos, que la migración celular sea exitosa. Las células de la cresta neural (destinadas a formar, por ejemplo: cráneo, mandíbula y otros componentes de los arcos branquiales) migran fuera del tubo neural durante el desarrollo embrionario a las regiones cefálicas, donde interactúan con los epitelios específicos para formar el esqueleto de la cabeza. La mencionada población celular, no es la única que necesita migrar con éxito para lograr un desarrollo esquelético adecuado; las células mesodérmicas también contribuyen a formar algunas partes del esqueleto, y éstas también requieren migrar a sus sitios de esquelotogénesis (Hall, 2005).

El proceso de migración celular está altamente coordinado intracelularmente y no se comprende completamente al día de hoy, la velocidad y las distancias que las células necesitan migrar son variables: las células de la cresta neural craneal que forman el cráneo, por ejemplo, migran a una velocidad de 40 μm / hora en una distancia de 1,000 μm (Kurosaka y Kashina, 2008). Dentro de los genes involucrados en la migración celular, la matriz extracelular a través de la cual migran las células, define el momento, la dirección, la velocidad y el destino final de dichas células. Para la población de la cresta neural, varios estudios han identificado moléculas de la matriz extracelular que impiden (efrina) o promueven (trombospondina) la migración de la cresta neural a las células (Kurosaka y Kashina, 2008). Se han identificado genes que se activan o desactivan durante la migración celular. Los análisis de los experimentos de cultivo celular que investigan la migración celular no son sencillos, ya que los investigadores han descubierto que varios aspectos de la migración celular en el embrión en desarrollo son propios y complejos. En las células migratorias de la cresta neural reside información epigenética de gran importancia, para que estas lleguen a destino o sean inducidas a diferenciarse en el tejido correspondiente (Franz Odendaal, 2011).

Al hacer referencia en todo momento a un individuo en formación sobre cuyo ADN el ambiente genera modificaciones, se menciona como “medio” de

desarrollo al útero materno, mientras que al nombrar el “ambiente”, se alude a todo factor que interactúa con él (Martínez Frías 2009).

La guía de referencia más utilizada para clasificar las malformaciones congénitas, está dada por la “Clasificación Internacional de las Enfermedades”, sin embargo, no hay una clasificación que tenga aceptación universal, debido a que cada clasificación fue creada con objetivos concretos; por lo que actualmente, se opta por utilizar una clasificación práctica que considera el momento de aparición del defecto, su etiología posible y patogenia. Diferentes autores (Carlson, 2005) (Moore *et al.*, 2013) (Sadler, 2012), coinciden que las causas de las malformaciones congénitas se pueden clasificar en los siguientes grupos:

- Factores genéticos (dictaminados por el ADN)
- Factores ambientales (Involucran agentes físicos, químicos, mecánicos, infecciosos, maternos)
- Herencia Multifactorial (factores genéticos y ambientales actuando en conjunto)

CAPÍTULO 3

TERATOGENIA

3.1 CONCEPTO:

La teratología es la ciencia encargada de estudiar causas, mecanismos y patrones del desarrollo patológico, siendo ciertas etapas del desarrollo embrionario mayormente vulnerables a sufrir alteraciones que otras (Moore *et al.*, 2013).

Antiguamente se creía que el feto se encontraba “a salvo” de factores y agentes externos (ambientales), gracias no solo a las membranas extraembrionarias/fetales (amnios y corion), sino también por las paredes abdominal y uterina de su madre. Posteriormente, se produjo el hallazgo del rol que tienen ciertos virus y fármacos administrados durante el embarazo, en la presencia de alteraciones en el feto en desarrollo, centrandose especial atención en el papel que tienen los fármacos sobre el desarrollo de anomalías congénitas humanas, se estima que entre el 7 y 10% de dichas anomalías provienen de factores ambientales tales como fármacos, virus, bacterias, conductuales de la madre (Moore *et al.*, 2013).

Se ha descrito que el feto se encuentra bien protegido en el útero materno, sin embargo, éste no es indemne a ciertos factores ambientales (teratógenos) a los que estaría expuesta la madre y a sus consecuencias (Martínez Frías, 2009) (Moore *et al.*, 2013).

Se denomina teratógeno a cualquier agente capaz de producir una anomalía congénita (Sadler, 2012), o de incrementar la incidencia de aparición de un defecto/alteración en una población (Moore *et al.*, 2013).

A continuación, se desarrollarán los factores ambientales teratógenos que tienen especial repercusión en el crecimiento y desarrollo de estructuras craneofaciales y bucales; mencionando también las alteraciones provocadas por la herencia multifactorial, en donde los factores ambientales actúan junto con los

factores genéticos para originar ciertas patologías (Carlson, 2014) (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010) (Gorlin *et al.*, 2001) (Moore *et al.*, 2013) (Sadler *et al.*, 2012).

3.2 CLASIFICACIÓN DE FACTORES TERATÓGENOS:

3.2.1 FACTORES AMBIENTALES:

Desde la década del 80, se expuso que, dentro de las causas principales para la aparición de anomalías congénitas, los factores ambientales serían responsables en un 7-10% (Carlson, 2014) (Moore *et al.*, 2013).

3.2.1.1 FACTORES QUÍMICOS: DROGAS Y FÁRMACOS

Diferentes autores sintetizan en una lista los factores químicos que mayormente se verían involucrados en malformaciones presentes al momento del nacimiento (Carlson, 2014) (Moore *et al.*, 2013) (Sadler 2012), de las cuales se exponen aquellas que intervienen y alteran el crecimiento y desarrollo de estructuras craneofaciales y bucales:

Alcohol: SAF, microcefalia, fisuras palatina y labial, retaso de crecimiento fetal, anomalías articulares, hipoplasia maxilar

Ácido valproico: Anomalías craneofaciales, hidrocefalia.

Ácido retinoico: (Vitamina A) Alteraciones faciales.

Fenitoína/ difenilhidantoína: Microcefalia, defectos craneofaciales, puente nasal ancho deprimido.

Isotretinoína: Anomalías craneofaciales graves, paladar hendido.

Aminopterina: Labio leporino, fisura palatina, hidrocefalia, hipoplasia mandibular e implantación baja de pabellones auriculares.

Metrotexato: múltiples malformaciones en cráneo y cara.

Talidomida: anomalías faciales graves.

Tetraciclina: tinción dental e hipoplasia del esmalte dental, inhibición del crecimiento óseo.

Trimetadiona: labio leporino, fisura palatina.

Warfarina: hipoplasia del cartílago nasal.

3.2.1.2 AGENTES INFECCIOSOS.

Durante la vida prenatal, tanto el crecimiento como el desarrollo embrionario, pueden verse afectados negativamente por una amplia variedad de agentes ambientales, incluyendo microorganismos causantes de infecciones intrauterinas (Gorlin *et al.*, 2001) (Moore *et al.*, 2013). El momento en que tiene lugar la infección es fundamental respecto al tipo de efectos que se producen sobre el embrión (Carlson 2014), ciertos microorganismos atraviesan la barrera placentaria, alcanzando el torrente sanguíneo del feto, causando en gran medida malformaciones al destruir tejidos ya existentes (Carlson, 2014) (Moore *et al.*, 2013). Una de las mayores complicaciones de tales infecciones, es que los organismos que actúan son pirógenos y producen hipertermia (Sadler, 2012).

Treponema pallidum: hidrocefalia, dientes y huesos anómalos.

Citomegalovirus: hidrocefalia, microcefalia.

Virus de la inmunodeficiencia humana: microcefalia, frente prominente cuadrada, puente nasal aplanado, filtrum triangular y labios abiertos.

Virus de la rubéola: Microcefalia, anomalías de la dentición.

Virus de la influenza: Labio leporino, paladar hendido, anomalías estructurales.

3.2.1.3 FACTORES FÍSICOS:

Dentro de estos factores se menciona únicamente a la radiación ionizante como teratógeno y mutágeno potente, debido su capacidad para eliminar rápidamente poblaciones celulares en estado de mitosis/proliferación y dañar células germinales que consecuentemente provocarían posteriores malformaciones (Carlson 2014) (Sadler 2012). Se propone que la gravedad de las alteraciones sufridas por el embrión depende de la dosis, frecuencia y estado embrionario en que son recibidas las radiaciones (Carlson 2014), existiendo pruebas directas obtenidas en el ser humano, basadas en supervivientes a las explosiones de las

bombas atómicas lanzadas en Japón, y en mujeres embarazadas que han recibido dosis elevadas de radiación (varios miles de rad) con fines terapéuticos (Carlson 2014) (Moore *et al.*, 2013) (Sadler 2014).

Radiación ionizante: microcefalia, anomalías óseas (craneofaciales).

3.2.1.4 FACTORES MATERNOS: AMBIENTE UTERINO

El desarrollo humano es un proceso de gran complejidad, que se lleva a cabo en el útero materno a lo largo de un periodo extenso (aproximadamente 38-40 semanas), en el que una multitud de factores juegan un papel muy importante (Gómez de Ferraris y Campo Muñoz, 2010). Por todo ello, la posibilidad de que alguno de esos factores altere en un momento determinado tal ambiente es muy elevada, con el consiguiente riesgo de provocar trastornos o alteraciones en el embrión o el feto en desarrollo (Carlson, 2014) (Gorlic *et al.*, 2001) (Moore *et al.*, 2013) (Sadler, 2012), dentro de las cuales se mencionan:

- Deficiencia de ácido fólico.
- Deficiencia de líquido amniótico.
- Disminución del flujo sanguíneo materno.
- Disminución de oxígeno (hipoxia).
- Hiperglucemia: Diabetes gestacional.

3.2.1.1 FACTORES QUIMICOS: DROGAS Y FÁRMACOS.

El Consumo de drogas legales (como el alcohol y el cigarrillo) representa una gran problemática para el crecimiento y desarrollo fetal. El alcoholismo afecta al 1-2% de las mujeres en edad fértil, siendo que tanto el consumo moderado como elevado del mismo en etapas tempranas de gestación, puede originar malformaciones y alteraciones graves en el embrión, motivo por el cual existen los términos SAF (síndrome alcohólico fetal) y TEAF (trastorno del espectro alcohólico fetal), para nombrar los patrones prenatales observados por el consumo de alcohol (Moore *et al.*, 2013). El tabaquismo materno es un causante reconocido de aumentar el riesgo de aparición de malformaciones congénitas, vinculándolo con el retraso de crecimiento intrauterino, fisuras bucofaciales, y

partos prematuros (Sadler, 2012), y disminución del volumen del encéfalo en lactantes (Moore *et al.*, 2013).

En cuanto a los fármacos, el embarazo puede representar un problema terapéutico único, en el que hay dos seres vivos involucrados, la madre y el feto, donde determinada actitud terapéutica beneficiosa para la madre puede suponer un riesgo para el feto. Los efectos no deseables varían según el fármaco y el período de gestación en el que es administrado; siendo el uso de los mismos durante el embarazo sorprendentemente llamativo, estudios realizados, arrojaron que el 40-90% de las embarazadas consumen al menos un medicamento durante la gestación (Collaborative group on drug use in pregnancy, 1992), y en algunos casos, se registró un consumo promedio de 4 medicamentos, y la mitad lo haría en los periodos de mayor vulnerabilidad (Moore *et al.*, 2013) (Sadler, 2012). Los analgésicos, antieméticos, vitaminas, antibióticos, son los fármacos que preferentemente más se consumen (Koren *et al.*, 1998). En el año 1992, la OMS promovió un estudio de utilización de fármacos durante el embarazo en el que participaron 22 países. Se observó que el 86% de las gestantes recibían un promedio de 2.9 medicamentos (Collaborative group on drug use in pregnancy, 1992).

CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS DURANTE EL EMBARAZO

Se ha intentado comprobar a lo largo de los años, que tanto el consumo moderado como excesivo de consumo de bebidas alcohólicas en las etapas iniciales del embarazo podrían producir alteraciones del crecimiento y morfogénesis del feto (Moore *et al.*, 2013), siendo una relación directamente proporcional, debido a que, a mayor consumo, se observaría mayor gravedad de dichos signos (Abel, 1999). Dentro de las alteraciones que se observan con mayor frecuencia en lactantes gestados por madres alcohólicas, se destacan: microcefalia, fisuras palpebrales cortas, fisuras palatina y labial, hipoplasia maxilar, labio superior extremadamente delgado, puente nasal plano y nariz corta, filtrum alargado y malformado, holoprosencefalia, también anomalías articulares, entre otras (Carlson, 2014) (Gorlin *et al.*, 2001) (Jones *et al.*, 1973).

Éste conjunto de alteraciones se conoce bajo el nombre de Síndrome del alcoholismo fetal (SAF), el cual fue descrito por primera vez en el año 1973, por el primer estudio de la época, llevado a cabo en mujeres con hábito de consumo crónico de bebidas alcohólicas, observándose en los recién nacidos un patrón similar de malformaciones (Jones *et al.*, 1973).

Se debe diferenciar que la acción del etanol es marcadamente desigual según el periodo de gestación en el que se produzca la ingesta del mismo, debido a que el desarrollo embrionario no es igualmente vulnerable en todas sus etapas; durante la fase pre y organogénica, lo que sería traducible a las primeras 3 a 10 semanas de vida intrauterina, el riesgo de sufrir alteraciones es mucho mayor que en fases más avanzadas de la gestación (Gorlin *et al.*, 2001). Por lo que se concluye, que el consumo de alcohol en periodos avanzados del embarazo, generaría menores posibilidades de tener alteraciones anatómicas significativas en el feto, siendo mayormente afectado el aspecto cognitivo del mismo en dichas etapas de la gestación (Cartwright y Smith, 1995).

Los efectos del alcohol en el desarrollo prenatal varían entonces, en relación con el nivel de exposición, el momento del embarazo en el que ocurre la exposición, como también la susceptibilidad genética de la madre, entre otros factores. Los resultados obtenidos en diversos estudios, sugieren que incluso bajas dosis esporádicas de alcohol durante la gestación podrían aumentar el riesgo de anomalías oculares y que la ingesta de dosis más altas, puede aumentar el riesgo de diferentes tipos de defectos congénitos, dependiendo del momento de gestación en el que acontece la exposición (Martínez Frías *et al.*, 2004). Existe gran controversia con respecto al mínimo de consumo de alcohol que podría causar efectos adversos en el embrión.

Se considera que la teratogénesis alcohólica humana está vinculada específicamente al abuso de sustancias alcohólicas, y que las dificultades de determinar una "dosis segura" de consumo de alcohol durante el embarazo surgen de la tendencia a informar el consumo de alcohol como promedios diarios estimados, en lugar del consumo diario real (Abel, 1999).

TABAQUISMO

Aun siendo de público conocimiento las posibles alteraciones que originaría el tabaquismo, un considerable número de mujeres embarazadas, mayormente jóvenes, continúa con el hábito observándose luego las consecuencias (Little *et al.*, 2004). Se apunta principalmente a la nicotina y su efecto constrictor en los vasos sanguíneos uterinos, causando una disminución en la llegada tanto de nutrientes, como de oxígeno al embrión, proveniente de la sangre materna, provocando en consecuencia, alteraciones en el crecimiento normal celular (Moore *et al.*, 2013). Se ha encontrado en mujeres gestantes fumadoras altas concentraciones sanguíneas de carboxihemoglobina, afirmando la dificultad para que se lleve a cabo un correcto transporte de oxígeno al feto, motivo por el cual éste podría sufrir una hipoxia fetal crónica. Surgiendo alteraciones como retraso de crecimiento, fisuras palatina y labial, partos prematuros (Sadler, 2012), siendo doble la incidencia de nacimientos prematuros en mujeres fumadoras crónicas, que en aquellas que no ejercen el hábito (Moore *et al.*, 2013).

ANTIBIÓTICOS

Desde la década del 60, debido a la controversia generada por el uso de talidomida en embarazadas, se ha generado gran preocupación sobre el riesgo de efectos adversos de la exposición materna a medicamentos durante la gestación. Sin embargo, la cantidad de mujeres que reciben tratamiento farmacológico durante el embarazo es alto. La incidencia de exposición a fármacos durante el primer trimestre, es significativamente alto, siendo aproximadamente del 80% en estudios realizados en diferentes países. (De Vigan *et al.*, 1999). Si bien varias familias de fármacos no estarían relacionadas a la aparición de malformaciones congénitas, los resultados son contradictorios; por lo que se recomienda evitar el uso de fármacos, como también los complejos vitamínicos en la embarazada salvo que sean bajo estricta prescripción médica (Castilla *et al.*, 1995) (OMS, 2011).

Tetraciclinas: este fármaco atraviesa la membrana placentaria, teniendo gran afinidad por tejidos con alto índice de calcificación, como son los dientes y huesos. Una dosis de 1g diario administrada durante el 3° trimestre podría

provocar la aparición de tinciones de color amarillenta-amarronada, pudiendo verse tanto en dentición primaria como en secundaria, o en ambas. Si el tratamiento se lleva a cabo en etapas más avanzadas (4° a 9° mes), se aprecian alteraciones dentarias tanto en la calidad del esmalte (hipoplasia adamantina) como coloraciones, se describen también defectos óseos (Carlson, 2014) (Moore *et al.*, 2013).

ANTICOAGULANTES

Con excepción de la heparina, la gran mayoría de los anticoagulantes atraviesan membrana placentaria, llegando así a tomar contacto con el feto.

Warfarina: está comprobado que este fármaco produce malformaciones diversas en el feto, debido a que logra difundir a través de la placenta; administrado durante el primer trimestre de embarazo provocaría alteraciones esqueléticas como hipoplasia del cartílago nasal y microcefalia (Sadler, 2012). Al ser un antagonista de la vitamina K existe el riesgo de que su administración produzca hemorragias fetales. El periodo de mayor sensibilidad para la acción de este fármaco sería en la 6° y 12° semana de gestación (Moore *et al.*, 2013).

ANTICONVULSIVANTES

Existe en la literatura, una gran cantidad de investigaciones que demuestran la existencia de una asociación mujeres embarazadas con epilepsia tratada con anticonvulsivantes, y un mayor riesgo de malformaciones congénitas en el feto, incluidos defectos cardíacos, del tubo neural y craneofaciales (Weston *et al.*, 2016). Aproximadamente 1 de cada 200 mujeres embarazadas sufre de epilepsia (Moore *et al.*, 2013), por lo que es necesario el empleo de este grupo de fármacos, dentro de los cuales se mencionan:

Trimetadiona: El uso de esta droga está totalmente contraindicado durante el embarazo por sus efectos teratogénicos. Se ha designado como Síndrome fetal por trimetadiona a las malformaciones que produciría su administración, tales como retraso de crecimiento y desarrollo, cejas en forma de “V”, fisura palatina y/o

labial, implantación baja de pabellones auriculares, entre otras (Carlson, 2014) (Moore *et al.*, 2013).

Fenitoína/ Difenilhidantoína: Este fármaco se asocia al Síndrome de la hidantoína fetal, el cual se observó en un 5-10% de los niños cuyas madres recibieron este medicamento en la etapa gestacional. Pudiéndose observar: falta de crecimiento intrauterino, microcefalia, sutura frontal elevada, puente nasal amplio y deprimido, defectos craneofaciales, entre otros (Carlson, 2014) (Moore *et al.*, 2013).

Ácido valproico: este fármaco empleado en embarazadas, ha dado como consecuencia, lactantes con anomalías craneofaciales. Diversos estudios fueron realizados para comprobar su accionar en mujeres durante la gestación, obteniendo como resultado que existe una estrecha relación entre el consumo de este fármaco en el primer trimestre de embarazo, y malformaciones congénitas, entre ellas las que afectan al macizo craneofacial como paladar hendido y labio leporino (Moore *et al.*, 2013) (Sadler, 2012) (Tanoshima, 2015) (Weston *et al.*, 2016). Su empleo el nivel de riesgo de la aparición de malformaciones, estaría íntimamente relacionado y determinado por la dosis de valproato a la que se ve expuesto el feto en el vientre materno (Weston *et al.*, 2016).

AGENTES ANTINEOPLASICOS

En este grupo se encuentra la aminopterina y un derivado de ésta, el metrotexato, ambos utilizados como agentes quimioterapéuticos, por lo que su administración requiere una difícil decisión a tomar, tanto médica como por parte del paciente (Carlson, 2014), debido a que se debe decidir por la vida de la madre, quien cursa al momento de la gestación algún tipo de cáncer, o la vida del feto en formación, quien puede ser gravemente afectado por estas drogas, generando, por ejemplo: anencefalia, retraso de crecimiento general, labio leporino, fisura palatina, hidrocefalia e hipoplasia mandibular entre otras afecciones, las cuales pueden comprometer la vida del feto, o “marcarlo” con alteraciones que lo acompañaran de por vida. Los inhibidores tumorales son catalogados como teratógenos, debido a que se utilizan para el control de la división de células cancerígenas (inhibiendo la mitosis). Se ha observado que el

uso de la aminopterina deriva generalmente en la muerte intrauterina del embrión, mientras que un 20-30% de los embriones que sobreviven, lo hacen cursando con malformaciones graves, mayormente alteraciones esqueléticas, las cuales pudieron ser observadas en madres que buscaron detener su embarazo recurriendo a dicha droga (Moore *et al.*, 2013).

ÁCIDO RETINOICO (VITAMINA A)

Esta vitamina, es empleada para el tratamiento de acné quístico grave (al igual que la isotretinoína), si bien es una vitamina necesaria en el organismo humano, su exceso provoca una gran variedad de malformaciones graves en el feto, mayormente relacionados en estructuras que derivan de la cresta neural (como malformaciones faciales), debido a que influiría en los genes *Hox*, los cuales se expresan en regiones craneales y faríngeas (Carlson, 2014). La OMS establece que la dosis tóxica se vería en valores >10000 UI diarias, y >25000 UI semanales; estableciendo, además, que no es aceptable ni recomendada su suplementación durante el embarazo, excepto en madres gestantes con valores séricos deficitarios de dicha vitamina, en las cuales se usara una dosis segura (Martínez García *et al.*, 2016) (Moore *et al.*, 2013) (OMS, 2011).

Se ha observado que el periodo crítico de mayor riesgo, estaría comprendido entre la 3° y 5° semana de vida intrauterina, siendo las anomalías graves más frecuentes: dismorfismo craneofacial (microtia, micrognatia), fisura palatina entre otras (Moore *et al.*, 2013).

3.2.1.2 AGENTES INFECCIOSOS

Las infecciones que mayormente se ven involucradas en la aparición de malformaciones congénitas son de origen vírico, exceptuando la toxoplasmosis (causado por un protozoo) y la sífilis (atribuido a una espiroqueta). El momento en el cual tendría lugar la infección es crucial respecto a las consecuencias que podrían observarse a futuro en el feto (Carlson, 2014).

VIRUS DE LA RUBEOLA: Este virus atraviesa la membrana placentaria, pudiendo causar severas malformaciones, mientras que a nivel bucal puede

originar defectos dentarios Se ha observado que cuanto más temprana se produzca la infección en la madre (durante las primeras 4-5 semanas de vida, periodo que coincide con la etapa de organogénesis), mayor es el riesgo que corre el feto de sufrir algún tipo de malformación (Moore *et al.*, 2013).

CITOMEGALOVIRUS: esta infección es la más frecuente en el feto, pudiendo ocasionar el aborto del mismo si ocurre en fases tempranas, mientras que en etapas posteriores del embarazo puede ocasionar defectos como la microcefalia, entre otros (Carlson, 2014) (Moore *et al.*, 2013) (Sadler, 2012).

VIH: Su contagio mayormente se adjudica al momento del parto o amamantamiento, por lo que la tasa de contagio intrauterino es baja, pudiendo ocasionar, cuando sucede: falta de crecimiento fetal, microcefalia y características craneofaciales específicas (Moore *et al.*, 2013).

VIRUS DE LA INFLUENZA: Se pudo comprobar por investigaciones, que el contacto prematuro con este virus, aumentaría la predisposición a la aparición de labio leporino, el cual podría verse acompañado de paladar hendido o no. Los resultados obtenidos concluyen que la infección en el primer trimestre del embarazo puede originar anomalías estructurales, exponiendo como causante las altas temperaturas que pueden originar los procesos febriles que acontecen durante la enfermedad (39-39.5°C) (Acs *et al.*, 2005) (Chambers *et al.*, 1999) (Lutjeijn *et al.*, 2014) (Sadler, 2012). Entre estas anomalías se mencionan también los defectos orales (Métneki *et al.*, 2005).

SIFILIS: Las alteraciones precoces que produce el *treponema pallidum* en fetos de mujeres con sífilis no tratada, son mayormente: elementos dentarios y huesos deformes, hidrocefalia; mientras que las lesiones tardías suelen ser más graves y destructivas, afectando paladar y tabique nasal (debido a que la bacteria tiene apetencia por el tejido cartilaginoso), anomalías dentales: incisivos centrales superiores en forma de clavija, muy separados y con una hendidura frontal denominados Dientes de Hutchinson y superficies masticatorias globulosas en primeros molares, que reciben el nombre de molares en mora (Sapp *et al.*, 2004), se observan también facies anormales, como abultamiento frontal, nariz en silla de montar y atresia maxilar (Carlson, 2014) (Moore *et al.*, 2013).

3.2.1.3 AGENTES FÍSICOS

RADIACIÓN IONIZANTE: se ha descrito en embriones expuestos a los efectos de la radiación ionizante, diversas malformaciones, entre las que se destacan: fisura palatina, microcefalia, retraso de crecimiento, entre otros (Carlson, 2014). Claro está que los efectos indeseados dependerán exclusivamente de la intensidad de la radiación y del periodo de desarrollo del embarazo en el que esta la radiación sea empleada. En varias ocasiones se deben realizar estudios de diagnóstico a la embarazada, los cuales no representarían riesgo alguno para el feto, si estos emplearan una dosis segura de 5rads o menos, siendo el límite recomendado de exposición materna a lo largo de todo el embarazo sería de 500mrads (0,005Gy) (Moore *et al.*, 2013). Debido a que la radiación ionizante puede producir la rotura de moléculas en el ADN y, en consecuencia, mutaciones, la conducta a tomar generalmente en mujeres embarazadas es evitar la exposición a la radiación siempre que sea posible (Carlson, 2014).

3.2.1.4 FACTORES MATERNOS: AMBIENTE UTERINO

HIPERGLUCEMIA: Diabetes gestacional: Se ha observado que aproximadamente el 4% de la embarazadas sufren diabetes, la cual no controlada, se asociaría al aumento de aparición de defectos congénitos, tales como el nacimiento de bebés macrosómicos con exceso de tejido adiposo en la zona inferior mandibular (Moore *et al.*, 2013).

OLIGOHIDRAMNIOS: La cantidad esperada (en condiciones de normalidad), de líquido amniótico en la gestación a término estaría entre 500 y 1.000 ml. Un exceso del mismo (>2.000 ml) representa un cuadro de poli hidramnios, mientras que un escaso volumen de líquido amniótico (<500 ml) se menciona como oligohidramnios (Carlson, 2014).

La disminución del volumen de líquido amniótico, puede dar origen a malformaciones estructurales, debido a que una de las funciones principales de este líquido, es la de absorber las fuerzas mecánicas y poder así proteger al feto, atenuando golpes y traumatismos externos (Moore *et al.*, 2013). Tal componente,

se encarga de controlar el medio en el que se desarrolla el feto, por lo que cualquier factor o causa que restrinja la movilidad del feto, produciendo una compresión prolongada generaría consecuentemente una postura inadecuada, pudiendo resultar en una anomalía o deformación estructural en el cráneo y sus componentes (Carlson, 2014) (Moore *et al.*, 2013).

DEFICIENCIA DE OXIGENO: Hipoxia: Es un factor ambiental considerado de estar involucrado en la etiología de diversas malformaciones presentes al nacimiento, por lo tanto, desarrolladas durante la vida intrauterina; entre ellas se discute la posibilidad de que las fisuras orales tengan en gran parte origen por la falta de oxígeno, condición que puede apreciarse tanto en mujeres embarazadas fumadoras, como en aquellas que vivan en lugares a grandes altitudes (>6500 pies o 2000 metros por encima del nivel del mar) (Castilla *et al.*, 1999) (Küchler *et al.*, 2018). El ECLAMC antiguamente había informado la existencia de una mayor frecuencia ante altitudes por encima del nivel del mar para diferentes tipos de defectos de nacimiento (Castilla y Orioli, 1986), entre los que se involucraban las fisuras orofaciales (Castilla *et al.*, 1999).

Diferentes estudios fueron recopilados en un metaanálisis (Little *et al.*, 2018), en búsqueda de una relación entre el hábito tabáquico y malformaciones congénitas. Se sugirió que existiría una asociación positiva entre el tabaquismo y las subsiguientes consecuencias, basándose principalmente en la acción del monóxido de carbono proveniente del humo del tabaco, el cual disminuye notablemente la disponibilidad de oxígeno para el feto, causando hipoxia (Carlson, 2014) (Little *et al.*, 2018). Mientras que otro estudio, mediante el empleo de un modelo animal, en pez cebra, (se considera a éste un modelo valioso para el estudio del desarrollo de la mandíbula, debido a que posee los mismos elementos esqueléticos que los vertebrados superiores), afirmaría la existencia de la estrecha relación entre el cuadro de hipoxia sufrido durante el periodo embrionario, y la aparición de fisuras palatinas; como también, los autores, plantean la observación de que el nivel de hipoxia estaba directamente relacionado con la gravedad de la hendidura resultante (Küchler *et al.*, 2018).

3.2.2 HERENCIA MULTIFACTORIAL

Se considera que el labio leporino junto con o sin paladar hendido, son una de las malformaciones congénitas mayormente acontecidas (Moore *et al.*, 2013), las cuales afectarían a 1,4 por 1000 recién nacidos en todo el mundo, estas alteraciones se originan por una falla en la fusión de tejidos embrionarios aproximadamente a los 35 días de gestación. Es un trastorno multifactorial con complejo de herencia; siendo el sexo masculino mayormente afectado (60-80%) (Nussbaum *et al.*, 2016).

Estas alteraciones de origen congénito, son “ejecutadas en familias”, generando la idea de que los casos se agruparían entre los familiares de las personas afectadas con mayor frecuencia que en la población general (Nussbaum *et al.*, 2016), existiría un mayor riesgo de recurrencia familiar, habiendo un padre afectado, quien tendría un 3 a 5% de riesgo de tener un hijo afectado, y un 15% de riesgo de tener un segundo niño afectado si hay un hermano afectado (Shkoukani *et al.*, 2014). Se cree que estas malformaciones son el resultado de interacciones complejas entre una serie de variantes genéticas que alteran la susceptibilidad a la enfermedad, que, combinadas con ciertas exposiciones ambientales y eventos, actuando en conjunto podrían desencadenar, acelerar o proteger contra el proceso de la enfermedad. Por esta razón, estos trastornos se consideran de origen multifactorial (Nussbaum *et al.*, 2016).

3.2.2.1 MALFORMACIONES Y ALTERACIONES MAXILOFACIALES NO SINDRÓMICAS

FISURAS ORALES: FISURA PALATINA Y FISURA LABIAL NO SINDRÓMICAS.

La compleja embriología del labio y el paladar hace que sean vulnerables a una variedad de posibles interrupciones en el desarrollo. Aunque el mecanismo preciso se desconoce, la etiología es considerada multifactorial, representando una interacción entre la genética y el medio ambiente durante una etapa crítica de desarrollo. El aumento de los riesgos de las exposiciones puede sugerir vías

metabólicas cuya interrupción podría desencadenar el desarrollo de estas fisuras (Merritt, 2005).

La evidencia tanto clínica como científica, han demostrado a lo largo de los años que los defectos orales, son considerados los defectos congénitos más frecuentes en todo el mundo, con una prevalencia de 1,43:1000 nacimientos (Dixon *et al.*, 2011). Así como también, que el componente genético es en gran medida quien dictamina su aparición; sin embargo, el ambiente ha tomado gran importancia desde hace décadas, como un componente adicional y necesario (Nussbaum *et al.*, 2016), el cual, identificado, podría ayudar con el manejo de dichas patologías precozmente (Martínez Frías, 2009). Estos factores ambientales, pueden ser de distintas etiologías, entre los que se mencionan factores químicos, físicos, infecciosos y los que se le atribuyen al ambiente intrauterino (Carlson, 2005) (Moore *et al.*, 2013) (Sadler, 2012).

Los medicamentos más recetados en el embarazo, después de vitaminas prenatales, son los antibióticos. Estudios realizados indican que el uso de amoxicilina al inicio del embarazo podría estar asociado con un mayor riesgo de aparición de hendiduras bucales (Lin *et al.*, 2012).

En ambas fisuras, el origen tanto para el paladar hendido como para el labio leporino, se describe como multifactorial. En algunos casos, dichas hendiduras podrían relacionarse con la acción de fármacos teratógenos. Los experimentos realizados en ratones han demostrado que la incidencia del paladar hendido tras la exposición a una dosis de cortisona depende en gran medida de factores genéticos del ratón, mientras que, en los seres humanos, las mutaciones del gen MSX1 se relacionarían de forma estrecha con la aparición de paladar hendido, sin asociación con síndrome alguno (Lidral y Reising, 2002) (Ortíz y Mejía, 2001) (Van den Boogaard *et al.*, 2000) (Vastardis *et al.*, 1996). La mayor incidencia de paladar hendido (aislado) en mujeres, se debería a que la fusión de los procesos palatinos laterales en el sexo femenino tiene lugar aproximadamente una semana posterior en comparación con el sexo masculino, por lo que, al ser el período sensible más prolongado, habría mayor tiempo de que suceda alguna alteración y/o malformación. La base genética y molecular del cierre del paladar es compleja, incluso el cierre de las porciones anterior y posterior del paladar se

produce a través de diferentes combinaciones de interacciones moleculares (Carlson, 2014).

El gen MSX-1 es un miembro de la familia de genes homeobox MSX, el cual cumple múltiples funciones durante el proceso de organogénesis. Este gen es expresado en sitios donde son requeridas interacciones epitelio-mesénquima y tendría una función específica en el control del desarrollo craneofacial y dental, como lo demuestran los múltiples estudios. El gen MSX1 tendría gran importancia en la palatogénesis, especialmente en el de control de la fusión de los procesos palatinos en la porción anterior, debido a que este gen se expresa en el mesénquima anterior del paladar en desarrollo, pero no estaría presente en la región posterior (Ortíz y Mejía, 2007). En humanos y en ratones la pérdida de la función del gen MSX-1 daría como resultado el desarrollo de paladar fisurado no sindrómico, además de la presencia de agenesia dental. La evidencia de polimorfismos en los genes MSX-1 asociados a la aparición de fisuras palatinas no sindrómicas, han sido halladas en diversos estudios (Lidral y Reising, 2002) (Ortíz y Mejía, 2007) (Van den Boogaard *et al.*, 2000) (Vastardis *et al.*, 1996).

Entre otros fármacos con efecto teratógeno, se puede mencionar: antiepilépticos (fenitoína, ácido valproico), talidomida, diversos pesticidas, ácido retinoico, uso y abuso de drogas legales como el alcohol y tabaquismo materno (Wyszinsky *et al.*, 1996).

Profundizando, el aumento del riesgo de fisuras orofaciales ha sido asociado con el uso de fármacos anticonvulsivos, en particular diazepam, fenitoína y fenobarbital. Estudios realizados, han informado que los niños de madres con epilepsia, expuestas a fármacos antiepilépticos durante el periodo gestacional, tienen un riesgo dos a tres veces mayor de padecer defectos estructurales al nacimiento (Shaw *et al.*, 1995).

Se evaluó en aquellas mujeres gestantes que usaron broncodilatadores durante el embarazo en estadios tempranos del mismo, contaban con un mayor riesgo de dar a luz a niños con fisuras de labio y paladar, observándose una asociación estadísticamente significativa entre el uso del broncodilatador materno durante el período periconcepcional y el riesgo de fisuras de labio (Munsie *et al.*, 2011).

El enfoque continuo en las investigaciones se ha concentrado en identificar la forma y la posibilidad en la que dichos teratógenos interactúan con genes candidatos específicos. Por ejemplo, se ha demostrado que la dioxina y el ácido retinoico alteran la expresión de TGFB3 (Nugent *et al.*, 1998) (García *et al.*, 1999).

En cuanto al consumo materno de alcohol, diversos estudios comparativos fueron realizados con el fin de obtener certeza sobre el consumo de alcohol en madres gestantes y la relación con las malformaciones posteriores en el feto, los mismos arrojaron que si bien existe una gran prevalencia de dichas anomalías cuando la madre tiene por hábito la ingesta de bebidas alcohólicas, no es posible determinar la causa ni el mecanismo exacto para poder sentenciar al alcohol como el principal causante de las malformaciones craneofaciales. Por otro lado, se logró establecer la relación con la ingesta de bebidas alcohólicas y la alteración de células de la cresta neural, siendo estas las precursoras y formadoras de los tejidos de las estructuras faciales. La migración y la diferenciación de las células de la cresta neural serían interrumpidas en embriones expuestos a los efectos del alcohol (Hassler y Moran, 1986).

La identificación de genes específicos que aumentaron el riesgo y el grado de exposición al alcohol fueron estudiados posteriormente por otros investigadores (Romitti *et al.*, 1999), quienes señalaron que la exposición a cuatro o más bebidas al mes, elevó significativamente el riesgo de aparición de labio y paladar fisurado, especialmente ante la alteración del gen MSX1. Se llegó a la conclusión que, existe una asociación entre el consumo y la aparición de fisuras orales, y que esta depende de la frecuencia, cantidad y etapa de la gestación del feto en la que la madre consume alcohol (Gorlin *et al.*, 2001) (Romitti *et al.*, 1999).

Se ha demostrado que el alcohol afecta receptores de membranas de neurotransmisores y disminuye el crecimiento de células dendríticas; inhibiendo de forma competitiva la enzima que transforma el retinol en ácido retinoico, metabolito modulador de los genes que regulan el desarrollo y produce en consecuencia, déficit de folato, también fundamental en las etapas iniciales del período embrionario (Aros, 2008).

La exposición a factores de riesgo en el embarazo como el alcohol, puede inducir las fisuras de labio y paladar. Cuando el alcohol se combina con otros

factores, tales como el tabaco, drogas, y otros factores socio-geográficos el riesgo es considerablemente mayor (Kawalec *et al.*, 2015) (Little *et al.*, 2004).

Varios estudios evaluaron la asociación entre el tabaquismo materno durante el embarazo y las hendiduras orales. Un metaanálisis (Little *et al.*, 2004) de estos estudios sugirió una asociación positiva entre las hendiduras orales y el tabaquismo materno, como también el tabaquismo pasivo. El humo del tabaco contiene un gran número de compuestos químicos, algunos de los cuales tienen efectos nocivos durante el desarrollo embrionario. Entre los productos del humo, la nicotina es considerada la principal sustancia teratogénica, debido a que altera y retrasa el desarrollo embrionario (por su capacidad vasoconstrictora); mientras que el monóxido de carbono presente en el humo del tabaco es otro agente capaz de causar hendiduras orales debido a que reduce la disponibilidad de oxígeno y nutrientes para el feto, causándole hipoxia (Bush *et al.*, 2000) (Moore *et al.*, 2013).

Históricamente la identificación del mecanismo y la causa mediante el cual el tabaquismo materno aumentaría la incidencia de fisuras orales, ha generado un interés sustancial en la investigación (Christensen, 1999) (Romitti *et al.*, 1999) (Shaw *et al.*, 1996). Gracias a numerosos estudios (Shaw *et al.*, 1996) se logró advertir que, embriones expuestos al tabaquismo materno durante el primer trimestre, corrían un mayor riesgo de padecer algún tipo de fisura oral. Dicho riesgo, sería el resultado de la exposición al humo y sus productos químicos por parte del embrión, estableciendo entonces, una íntima relación con el nivel de exposición. Consecuentemente, se observó que veinte o más cigarrillos por día podrían dar como resultado un aumento doble, y menos de veinte cigarrillos por día, en cambio, darían como resultado un aumento de 1.5 veces de padecer alguna malformación oral. Esta población afectada, fue estudiada más a fondo (Shaw *et al.*, 1996) para determinar qué forma del gen TGFA llevaban los bebés fisurados en su ADN. Se observó que una forma alterada llamada A2 tenía un aumento de ocho veces ante dichas malformaciones, con exposición materna al humo, concluyendo entonces, que la hipoxia podría ser una de las principales causantes de las alteraciones de estructuras faciales en etapa embrionaria, y que el tabaquismo materno junto con las malformaciones congénitas sería una asociación dependiente de la dosis (Nicoletti *et al.*, 2014).

Los mecanismos por los cuales el tabaco provoca daño en el feto aún no están totalmente definidos. Se sabe que los elevados niveles de carboxi-hemoglobina que se encuentran en la sangre materna y fetal, pueden ocasionar hipoxia fetal crónica, la cual, combinada con las propiedades vasoconstrictoras de la nicotina, produciría una reducción en la liberación de elementos nutricionales para el feto, provocando retardo en el crecimiento intrauterino por deficiencia de nutrientes y oxígeno (Bush *et al.*, 2000).

El tabaquismo materno durante el embarazo es un factor de riesgo reconocido para las fisuras de labio y paladar, y se estima que podría evitarse el 6.1% mediante la eliminación de dicho hábito (Honein *et al.*, 2014).

En lo que respecta al consumo de drogas ilegales, dichas sustancias atraviesan la placenta por difusión pasiva, pudiendo así ejercer su toxicidad sobre el feto, produciendo efectos teratogénicos, alterando la organogénesis y organización tisular (Ruoti *et al.*, 2009).

La nutrición materna es señalada como uno de los factores ambientales que tendría mayor importancia en el desarrollo de anomalías faciales, específicamente, se apunta al ácido fólico, el cual fue descubierto por la hematóloga inglesa Lucy Wills en el año 1930 denominándolo, primeramente, como un factor hematopoyético (Rosenbergh, 2012).

Al transcurrir los años se observó la deficiencia de AF en la dieta de embarazadas, generaba alteraciones en el crecimiento facial, dando como resultado un aumento de las tasas de hendiduras faciales, lo que se pudo comprobar mediante estudios empleados con modelos animales (Lettieri, 1993).

El folato es una vitamina B (B9) soluble en agua presente en las leguminosas, de hoja verde, vegetales, como espinacas, y algunas frutas, como los cítricos. El ácido fólico es el sintético y la forma más estable de folato, siendo este la forma que se usa a menudo en los suplementos y en alimentos fortificados. La biodisponibilidad del ácido fólico es de aproximadamente 70% más alto que el del folato contenido naturalmente en los alimentos (McNulty, 2004).

Estos compuestos juegan un papel importante en la síntesis y metilación del ADN, así como en el metabolismo de los aminoácidos y sus derivados, como la homocisteína (Johnson y Little, 2008). Se ha demostrado que la toma

periconcepcional del ácido fólico reduce la incidencia de defectos de tubo neural, malformaciones congénitas, tales como las fisuras labio palatinas, entre otras (Obican *et al.*, 2010). Un gran número de malformaciones podrían ser evitadas si la mujer gestante recibiera ácido fólico durante los tres primeros meses de embarazo. Siendo la dosis óptima aconsejada de ácido fólico oral, de 400 microgramos diarios (De Regil *et al.*, 2010) (De Regil *et al.*, 2015) (OMS, 2014).

La contribución de los factores nutricionales y suplementos a la etiología de las hendiduras orofaciales se ha teorizado y estudiado por mucho tiempo. Múltiples estudios han evaluado el papel del ácido fólico en cuanto a la aparición y la recurrencia de hendiduras orofaciales, utilizando diseños de intervención de observación y no aleatorios. Mientras que los efectos preventivos de ácido fólico en las hendiduras orofaciales cuando se informa, la evidencia permanece generalmente inconsistente (Wehby y Murray, 2010).

(Shaw *et al.*, 2006) realizaron un estudio donde se investigó si la ingesta periconcepcional de ácido fólico suplementario, en la dieta y varios otros nutrientes se asociaron con hendiduras de labio y paladar, contribuyendo al limitado cuerpo de evidencia que sugiere que la dieta periconcepcional de una mujer puede influir en riesgos de hendiduras en su descendencia.

Datos preliminares muestran que las vitaminas administradas durante la gestación a modo preventivo, pueden reducir las hendiduras, hecho observado por primera vez en humanos en la década del 80 (Tolarova, 1982). Actualmente, los estudios continúan analizando las enzimas del metabolismo del folato y la interacción del ácido fólico con otros genes candidatos (Tolarova y Harris, 1995) (Czeizel y Hirschberg, 1997). El TGFA tipo A2, es el gen señalado como quien sería el responsable de sufrir modificaciones y tener un mayor riesgo ante las deficiencias de ácido fólico (Munger 1996) (Shaw *et al.*, 1998).

Estudios que datan de hace años, fueron llevados a cabo con el fin de establecer una relación directa entre la falta de minerales como el zinc durante la gestación y malformaciones congénitas, entre ellas las alteraciones orofaciales aisladas, obteniendo como resultado que, en mujeres gestantes donde la fuente mineral de zinc es pobre y cuyo valor plasmático era deficiente, se vio una mayor incidencia de casos aislados de fisuras (Shaw *et al.*, 1995), pero debido a la

complejidad que significa demostrar la concentración de Zinc y elaborar una teoría certera, solo se logró establecer la relación existente entre la predisposición a las malformaciones y la falta de este mineral, como también, que el zinc tendría un papel importante en la nutrición del feto en su etapa embriogenética (Tamura y Goldenberg, 1996).

Se ha postulado que un estado deficiente de Zn durante el embarazo, podría ser teratogénico, basándose en que el Zn es un cofactor de varias metaloenzimas y un importante componente de proteínas, hormonas y neuropéptidos. Siendo entonces el Zn, un mineral crucial tanto para el desarrollo embrionario como para la multiplicación, diferenciación y apoptosis celular, influyendo también en la integridad de las membranas celulares. Se destaca, además, que el Zn interpreta un papel importante en la absorción de folato natural (poliglutamatos), gracias a su participación en la conversión del 5-metiltetrahidrofolato en tetrahidrofolato, por acción de la enzima metionina sintetasa, la cual es Zn dependiente (Krapels *et al.*, 2004).

Los datos obtenidos por diferentes estudios, señalarían un posible efecto preventivo en cuanto al uso de multivitaminas periconcepcionales (De Regil *et al.*, 2010) (De Regil *et al.*, 2015) que contienen Zn sobre el riesgo de malformaciones orofaciales como labio y paladar fisurado. El estado del Zn a menudo se ve comprometido en mujeres diabéticas y podría ser otra explicación de la mayor prevalencia de estas anomalías congénitas ante esta patología sistémica (Shaw *et al.*, 1995).

La obesidad materna se ha asociado no solo con hendiduras orofaciales, sino también con otros defectos congénitos estructurales importantes, como los del tubo neural y el corazón (Stothard *et al.*, 2009). Se observa mayormente fisuras palatinas y labio leporino en niños cuyas madres iniciaron el embarazo con obesidad o sobrepeso, lo que condice con la etapa embriológica de dichas estructuras, dado que las mismas poseen su periodo de aparición y desarrollo en las primeras semanas de vida intrauterina. Las causas atribuidas en los estudios encontrados y consultados, fueron principalmente la estrecha relación que existe entre obesidad materna y diabetes, como así también, los cuadros de hiperglucemia (Ma *et al.*, 2013). Se asocia también la obesidad a la malnutrición materna y al déficit de nutrientes, como lo es el ácido fólico y sus derivados. Es

destacable mencionar que, en condiciones de obesidad, realizar ultrasonidos óptimos y certeros resultaría difícil, por lo que diversas anomalías pueden pasar inadvertidas hasta el momento del nacimiento (Dashe *et al.*, 2009).

Se logró comprobar gracias a diversas investigaciones, que el contacto prematuro con agentes virósicos, como el virus de la influenza, altera y predispone a la aparición de labio leporino, el cual puede verse acompañado de paladar hendido o no. Los resultados obtenidos concluyen que la infección en el primer trimestre del embarazo puede originar anomalías estructurales, exponiendo como causante las altas temperaturas que pueden originar los procesos febriles que acontecen durante la enfermedad (39-39.5°C) (Ács *et al.*, 2005) (Chambers *et al.*, 1999), entre estas anomalías se encuentran también los defectos orales (Métneki *et al.*, 2005). La razón por la cual el aumento considerable de temperatura en la madre sería el responsable de fallas en el normal desarrollo del feto, se debería a que este cuadro conlleva a la detención de la actividad mitótica celular y posterior muerte en primera instancia, y si se registran mayores aumentos de temperatura, ocasionaría directamente apoptosis celular (Mirkes *et al.*, 1997).

Actualmente, se afirma que las fisuras orales no sindrómicas, corresponderían al grupo de las enfermedades multifactoriales, las cuales dependen de una compleja interacción entre exposición ambiental, factores genéticos y epigenéticos (Machado *et al.*, 2016). Anteriormente expuesto, la epigenética se encarga del estudio de los cambios mitóticos y meióticos en las funciones de los genes sin alterar la secuencia del ADN, lo que incluye todos los cambios heredables en la expresión del gen o en su información sin implicar que la secuencia de ADN se modifique. La regulación epigenética incluye tres mecanismos que son la metilación del ADN, acetilación de histonas y modificaciones en la cromatina. De estos mecanismos se ha sugerido que el más importante es la metilación del ADN (Martínez Frías, 2009).

Para que los mecanismos epigenéticos puedan desarrollarse es necesario que se vinculen a los genes algunos factores del medio ambiente, capaces de influir en la información que se expresará a futuro. En este modelo la etiología de las fisuras labio palatinas se describe mediante los pequeños cambios experimentados en la información del ADN que se origina a partir de factores

ambientales ADN (Martínez Frías, 2009). Otros estudios, afirman que las contribuciones ambientales para los tipos de fisuras son del 9%, para las fisuras labiales/palatinas y de 10% para las fisuras palatinas aisladas (Grosen *et al.*, 2011).

3.2.2.2 MALFORMACIONES CONGÉNITAS SINDRÓMICAS.

Las fisuras orales a menudo pueden verse integrando síndromes, en conjunto con otras alteraciones.

Síndromes del primer arco: Durante el desarrollo de las estructuras faciales y bucales, numerosas estructuras que derivan del primer arco faríngeo pueden verse afectadas por distintas causas, dando como resultado alteraciones que se agrupan bajo el nombre de Síndromes del primer arco, dentro de los cuales se reconocen mayormente dos, con graves alteraciones en formación de cabeza y cuello (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010) (Gorlin *et al.*, 2001).

Síndrome de Treacher Collins: (disostosis mandibulofacial), este síndrome involucra estructuras provenientes del primer y segundo arco faríngeo; se caracteriza por presentar hipoplasia malar (debido a una falta de desarrollo de los huesos cigomáticos de la cara) y se acompaña con alteraciones palpebrales. (Sapp *et al.*, 2004). Se adjudica su aparición a un gen autosómico dominante en donde la avanzada edad de los padres está íntimamente relacionada (Jones *et al.*, 1975), teniendo entonces un gran componente genético, no se descarta, sin embargo, la acción del medio ambiente. La frecuencia estimada es de 1/50000 nacimientos vivos (Gorlin *et al.*, 2001) (Rovin *et al.*, 1964). Diferentes hipótesis sobre la etiología de este síndrome han sido planteadas; desde patrones anormales de migración celular por parte de la población perteneciente a la cresta neural, en donde se ha identificado el gen responsable, denominado Treacher Collins-Franceschetti 1 (TCOF1), el cual opera a través de una proteína denominada Treacle, la cual estaría implicada en la biogénesis del ácido ribonucleico (ARN), contribuyendo al desarrollo de los huesos y el cartílago de la cara, viéndose entonces afectada la supervivencia y proliferación celular. En las mutaciones del TCOF1, la migración de las células de cresta neural es normal, pero se ve incrementada la apoptosis celular, por lo que desciende notablemente

la proliferación, dando como consecuencia una escasa población celular de la cresta neural en el primer arco faríngeo (Carlson, 2014) (Moore *et al.*, 2013) (Poswillo *et al.*, 1975), también se ha involucrado una diferenciación celular inadecuada (Wiley *et al.*, 1983) o una anomalía de la matriz extracelular (Herring *et al.*, 1979), y se llevaron a cabo diversos estudios, con modelos animales (ratas y hámsters), a los cuales se les administró una dosis teratogénica de vitamina A y de isotetrinoína, dando como resultado anomalías en estructuras craneofaciales de gran similitud a las producidas por el síndrome (disostosis mandibulofacial). Los resultados histológicos mostraron alteración en desarrollo de la cresta neural, como también falla en la migración y diferenciación de células ectomesenquimáticas, por lo que el motivo exacto sigue siendo incierto (Poswillo *et al.*, 1975)

Secuencia de Pierre Robin: Es una afección congénita que lleva el nombre de Pierre Robin quien la informó en el año 1923. Se define como una tríada caracterizada por hipoplasia mandibular (micrognatia), paladar hendido y glosoptosis (Gorlin *et al.*, 2001) (Sapp *et al.*, 2004), pudiendo haber también otras anomalías en oídos y ojos (Moore *et al.*, 2013). Su etiología es en muchos casos es genética, de tipo autosómica recesiva, sin embargo, existe la evidencia que, otros casos pueden deberse a la exposición a teratógenos ambientales (Carlson, 2014). La frecuencia de aparición sugerida sería de 1/8500 nacimientos (Bush y Williams, 1983). Se proponen varias teorías que complementan la causa genética; una de ellas es la teoría mecánica; en la cual se manifiesta que debido a una falta de desarrollo mandibular (durante la 7°-11° semana de gestación), la lengua queda en una posición alta, debido a que no logra descender y ubicarse correctamente, provocando una falla de fusión en los procesos palatinos, dando como consecuencia una hendidura palatina en forma de U invertida (Moore *et al.*, 2013) originándose a partir de un exceso de líquido amniótico (polihidramnios) o por una deficiencia del mismo (oligohidramnios) (Aggarwal y Kumar, 2003) (Carlson, 2014), consecuentemente se produciría una restricción de movimiento intrauterino del feto, al comprimir el mentón contra el esternón, impidiendo el correcto desarrollo mandibular, así como también el rango normal de extensión de la cabeza del feto flexionada (Aggarwal y Kumar, 2003) (Gorlin *et al.*,

2001). Ambas teorías, fueron estudiadas a lo largo de los años, tomando mayor importancia el diagnóstico precoz y el estudio de la calidad y cantidad del líquido amniótico durante la gestación, comprobando que existe una clara interacción en las semanas cruciales del crecimiento y desarrollo de estructuras maxilofaciales. Por lo que se concluye que es necesaria la participación de diversos factores para que se produzca el síndrome (Edward y Newall, 1985) (Trasler, 1956) (Walker, 1959).

RECOMENDACIONES Y ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE MALFORMACIONES COGÉNITAS CAUSADAS POR FACTORES EPIGENÉTICOS

Según la OMS: “La prevención de la enfermedad abarca las medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la enfermedad, tales como la reducción de los factores de riesgo, sino también a detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida” (OMS, 1998), y se destaca que la misión de la prevención primaria está dirigida a evitar la aparición inicial de una enfermedad o dolencia, siendo ésta preconcepcional (OMS, 1998).

Respondiendo a los objetivos en los cuales se centra el trabajo, luego de mencionar e identificar los factores ambientales que interrumpen el desarrollo embrionario y fetal humano, se facilitará la implementación de estrategias de prevención primaria para evitar sus efectos adversos (Martínez Frías et al., 2009), diversos autores han analizado los factores de riesgo ambiental que afectan el desarrollo embrionario (Carlson, 2014) (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010) (Gorlin *et al.*, 2001) (Moore *et al.*, 2013) (Sadler, 2012) lo que lleva a la recomendación de una serie de medidas preventivas para las mujeres antes y durante los embarazos (Martínez Frías *et al.*, 2009) (OMS, 2011) (OMS, 2014).

La comprensión de los factores y procesos epigenéticos que actúan durante los eventos reproductivos plantea nuevas posibilidades para prevenir anomalías congénitas hereditarias y esporádicas (Martínez Frías *et al.*, 2009).

La OMS considera que los defectos congénitos pueden tener diversas causas, siendo necesario aplicar un amplio repertorio de métodos de prevención (OMS, 2010). Es posible prevenir la mayoría de los trastornos congénitos de origen ambiental aplicando medidas de salud pública, como la aplicación de leyes sobre la gestión de sustancias químicas tóxicas (productos de uso agrícola), asegurar la vacunación contra la rubéola en los grupos de riesgo embarazadas y adolescentes mujeres en edad fértil, así como también el enriquecimiento de los alimentos básicos con micronutrientes como iodo, ácido fólico y administración oral de hierro (OMS, 2014).

Ácido fólico: Se recomienda una suplementación diaria con AF a toda madre gestante en una dosis de 400 µg/día y de 5 mg/día en pacientes de riesgo (hijo anterior nacido con espina bífida, historia familiar con DTN, madres diabéticas, tratamiento con anticonvulsivantes y/o antagonistas del AF [metotrexato]), en dichos casos, se debe comenzar al menos 1 mes antes de la concepción y continuar durante las primeras 12 semanas de gestación; en casos de embarazos gemelares se recomienda prolongar la administración durante todo el embarazo, como así también ante enfermedades crónicas, vómitos de repetición o fallas en la absorción (De Regil *et al.*, 2010) (De Regil *et al.*, 2015) (OMS, 2014).

Se expone que la administración de AF iniciada luego después del primer trimestre de embarazo, no ayudará a prevenir anomalías congénitas (OMS, 2014).

Hierro: Se recomienda una dosis de 30–60 mg de hierro elemental, (un suplemento al día) en donde 30 mg de hierro elemental equivalen a 150 mg de sulfato ferroso heptahidratado, 90 mg de fumarato ferroso o 250 mg de gluconato ferroso (OMS, 2014).

En cuanto a estos minerales, la OMS recomienda el inicio de la administración de los mismos cuantos antes, y el grupo destinado a recibirlos serían todas las embarazadas adolescentes y adultas, cualquiera fuese su entorno (OMS, 2014). Además de la administración de suplementos vitamínicos y minerales, pueden aplicar intervenciones tales como la diversificación alimentaria, y la fortificación de los alimentos para mejorar el aporte de éstos (OMS, 2011). Se debe recomendar a las embarazadas que se nutran adecuadamente antes y durante el periodo gestacional a través de una alimentación saludable y equilibrada (OMS, 2011).

Por último, las medidas de prevención aplicada dependerán de la edad (o fase del ciclo vital) en la que se entre cada persona (OMS, 2014).

El ECLAMC, ha confeccionado un decálogo para la prevención primaria de defectos congénitos, las cuales implican recomendaciones de fácil aplicación muy bajo costo (Castilla *et al.*, 1995).

Decálogo del ECLAMC para la prevención primaria de defectos congénitos

1. Aun sin saberlo, cualquier mujer en edad fértil, puede estar embarazada.
2. Lo ideal es completar la familia cuando aún se es joven.
3. Los controles prenatales son la mejor garantía para la salud del embarazo.
4. Es importante que toda mujer en edad fértil esté vacunada contra la rubéola.
5. Debe evitarse el consumo de medicamentos o reducirlos a los imprescindibles. Siempre por prescripción médica.
6. Las bebidas alcohólicas son dañinas durante el embarazo.
7. No fumar y evitar los ambientes en que se fuma.
8. Comer de todo y bien, prefiriendo las verduras y frutas.
9. Consultar si el tipo de trabajo habitual es perjudicial para el embarazo.
10. Ante cualquier duda, consultar al médico.

La OMS preconiza que la atención pregestacional tiene como objetivo, asegurar el nivel óptimo de bienestar físico y mental de la mujer y de su compañero desde las primeras etapas de la gestación, aumentando así las probabilidades de una evolución normal del embarazo, en búsqueda de la salud del niño por nacer (OMS, 2010). Permitiendo, además, efectuar a tiempo intervenciones de prevención primaria encaminadas a prevenir los trastornos congénitos de origen teratogénico originados por diversos agentes ambientales. Como también el hecho de advertir a tiempo un riesgo familiar de enfermedad hereditaria, junto con la realización de pruebas de diagnóstico y con el asesoramiento genético, permitiendo que las parejas limiten el número de descendientes cuando exista un factor de riesgo (OMS, 2010).

En la siguiente tabla se exponen las acciones a seguir, recomendadas por la OMS, para la prevención y tratamiento ante las enfermedades congénitas, establecidas en la 63° Asamblea de la Salud (OMS, 2010).

Tabla intervenciones de prevención o tratamiento de los defectos congénitos. OMS (2010)

Atención pregestacional	Atención durante el embarazo	Atención al recién nacido y el niño
<p>Planificación familiar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Explicar a las mujeres el concepto de «elección en materia de reproducción» • Reducir el número total de niños que nacen con un defecto congénito • Reducir la proporción de mujeres que gestan a una edad avanzada, y con ello la prevalencia de niños nacidos con trisomías autosómicas, en particular el síndrome de Down • Ofrecer a las madres de niños afectados la posibilidad de no tener más hijos <p>Detección y asesoramiento pregestacionales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizar el historial familiar que obra en los servicios de atención primaria para detectar a las personas con riesgo de tener niños afectados • Realizar sistemáticamente pruebas de detección de portadores de trastornos recesivos frecuentes (p. ej. talasemia y anemia falciforme) <p>Optimizar la alimentación de las mujeres antes y en el curso del embarazo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Promover el consumo de sal yodada para prevenir los trastornos por carencia de yodo • Promover el consumo de alimentos básicos enriquecidos con ácido fólico y de complementos multivitamínicos con ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural y otras malformaciones • Desaconsejar el consumo de alcohol, tabaco y cocaína • Promover una alimentación general adecuada (p. ej., con suficientes proteínas, calorías, hierro) <p>Prevenir y tratar las infecciones inducidas por teratógenos antes y en el curso del embarazo</p> <p>Estas infecciones comprenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sífilis • rubéola (67 países carecen de programas nacionales de inmunización contra la rubéola) <p>Optimizar los servicios de atención y tratamiento pregestacionales</p> <ul style="list-style-type: none"> • para diabéticas insulino dependientes • para mujeres sometidas a tratamiento contra la epilepsia • para mujeres sometidas a tratamiento con warfarina 	<p>Pruebas sistemáticas de detección prenatal de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factor Rh • Sífilis • Personas con riesgo de tener niños con defectos congénitos, atendiendo al historial familiar, • Síndrome de Down (edad materna avanzada; análisis del suero materno; ecografía temprana) • Defectos del tubo neural (análisis del suero materno) • Malformaciones importantes (detección ecográfica de anomalías fetales, a partir de las 18 semanas de gestación) • Portadores de trastornos recesivos frecuentes (p. ej. talasemia y anemia falciforme) <p>Diagnóstico prenatal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecografía • Amniocentesis • Biopsia corial <p>Terapia fetal</p> <ul style="list-style-type: none"> • para la sífilis • para la anemia fetal mediante transfusión intrauterina 	<p>Examen del recién nacido</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examen por personal cualificado de todos los recién nacidos para detectar defectos congénitos <p>Pruebas sistemáticas de detección neonatal de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo congénito • Fenilcetonuria • Fibrosis quística • Otras patologías, en función de las necesidades y circunstancias de cada país <p>Tratamiento médico</p> <p>Ejemplos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ictericia neonatal por déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o incompatibilidad de Rh • Atención y tratamiento a niños con trastornos hematológicos como anemia falciforme, talasemia, etc. • Tratamiento de ciertos errores innatos del metabolismo • Tratamiento de niños con fibrosis quística <p>Cirugía</p> <p>Por ejemplo, para corregir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • defectos cardíacos congénitos sencillos • labio leporino y fisura palatina • pie valgo • cataratas congénitas <p>Rehabilitación y atención paliativa</p> <p>Según proceda</p>

CONCLUSIÓN

El feto no se encuentra completamente aislado del medio que lo rodea, por ende, sufrirá en mayor o menor grado las consecuencias a las que se vea expuesta su madre, quien constituye en él su principal medio de comunicación con el ambiente externo (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010) (Martínez Frías, 2009).

Últimamente, la epigenética y sus mecanismos, han cobrado gran importancia ya que han permitido conocer las acciones que los factores ambientales pueden causar en el ser humano (Martínez Frías, 2009) (Nussbaum *et al.*, 2016).

Teniendo en cuenta que se pueden producir alteraciones epigenéticas en las células somáticas en diferentes etapas de la vida, desde la fecundación hasta la edad adulta, existiendo la posibilidad que estos cambios se transmitan a la descendencia (Martínez Frías, 2009).

Los trastornos craneofaciales son una de las causas principales de mortalidad infantil, y consecuentemente, tienen graves repercusiones funcionales, estéticas y sociales, que afectan tanto a los niños como a los padres (Gorlin *et al.*, 2001).

Es de vital importancia tener conocimiento sobre los sucesos principales que se llevan a cabo desde la etapa inicial de la vida de todo ser humano, para poder identificar agentes y causas antes la aparición de patologías (Gómez de Ferraris y Campos Muñoz, 2010) (Martínez Frías, 2009).

Gracias a la existencia de diversos estudios consultados, se podría afirmar el importante rol que cumplen un gran número de factores ambientales, actuando en distintas etapas de la gestación. Ellos podrían tener un gran significado en la misma, generando malformaciones y alteraciones en el desarrollo de estructuras maxilofaciales que pueden o no comprometer la vida del feto (Gorlin *et al.*, 2001).

En consecuencia, el trabajo fue dirigido con carácter preventivo, hacia las acciones oportunas que se pueden llevar a cabo en pacientes embarazadas

desde los inicios de la gestación y en mujeres en edad gestacional, para poder promover salud y evitar la aparición de futuras patologías (Martínez Frías, 2009) (OMS, 2010).

Teniendo siempre en cuenta que la genética es un factor de gran importancia en el cual no se puede actuar ni interferir, y habitualmente se encuentra presente en las malformaciones de origen congénito; si sería posible accionar desde la epigenética, mediante la implementación de medidas preventivas, en búsqueda de contribuir favorablemente a que el período gestacional transcurra saludablemente (Martínez Frías, 2009).

Se destaca por lo tanto el carácter preventivo de las recomendaciones presentadas, hacia las acciones oportunas que se pueden llevar a cabo en pacientes embarazadas desde los inicios de la gestación y en mujeres en edad gestacional, para poder promover salud y evitar la aparición de futuras patologías (Martínez Frías, 2009) (OMS, 2010).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Abel EL.** What really causes FAS? *Teratology*. 1999; 59(1): 4–6.
2. **Acs N, Bánhidý F, Puhó E, Czeizel AE.** Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth defects research part A clinical and molecular teratology*. 2005; 73(12): 989–996.
3. **Aggarwal S, Kumar A.** Fetal Hydrocolpos Leading to Pierre Robin Sequence: An Unreported Effect of Oligohydramnios Sequence. *Journal of Perinatology*. 2003; 23(1): 76–78.
4. **Aros S.** Exposición fetal a alcohol. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2008 Nov [citado 2020 Abr 23]; 79(Suppl 1): 46-50.
5. **Bártová E, Krejčí J, Harnicarová A, Galiová G, Kozubek S.** Histone modifications and nuclear architecture: A review. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2008; 56(8): 711–721.
6. **Bell JC, Raynes Greenow C, Turner RM, Bower C, Nassar N, O’Leary CM.** Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy and the Risk of Orofacial Clefts in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2014; 28(4): 322–332.
7. **Bender PL.** Genetics of cleft lip and palate. *Journal of Pediatric Nursing*. 2000; 15(4): 242–249.
8. **Bird A.** DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & Development*. 2002; 16(1): 6–21.
9. **Breitsprecher L, Fanghänel J, Waite P, Steding G, Gasser R.** Gibt es neue Erkenntnisse zur Embryologie und funktionellen Anatomie der humanen mimischen Muskulatur und der Oberlippe? Ein Beitrag zur Punktwahl, Hautschnittführung und Muskelrekonstruktion bei der primären Lippen-Nasen-Plastik ein- und doppelseitiger LKG-Spalten [Is there new knowledge on embryology and functional anatomy of human mimetic muscles and the upper lip? A contribution to point selection, skin incision and muscle reconstruction in primary lip-nose reconstruction of uni- and bilateral lip-jaw-palatal clefts]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2002; 6(2): 102–110.

10. **Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, Aggett PJ, Burke MD, Page KR.** Maternal Cigarette Smoking and Oxygen Diffusion Across the Placenta". *Placenta*. 2000; 21(8): 824–833.
11. **Bush PG, Williams AJ.** Incidence of the Robin Anomalad (Pierre Robin syndrome). *British Journal of Plastic Surgery*. 1983; 36(4): 434–437.
12. **Carlson BM.** Cabeza y cuello. En: *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. 5ª Ed. Barcelona. Editorial Elsevier Mosby. 2014. p294-334.
13. **Carlson BM.** Cresta neural. En: *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. 5ª Ed. Barcelona. Editorial Elsevier Mosby. 2014. p254-267.
14. **Carlson BM.** Segmentación del cigoto e implantación del embrión. En: *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. 5ª Ed. Barcelona. Editorial Elsevier Mosby. 2014. p37-57.
15. **Carlson BM.** Trastornos del desarrollo: causas, mecanismos y tipos. En: *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. 5ª ed. Barcelona. Editorial Elsevier Mosby, 2014. p136-152.
16. **Cartwright MM, Smith SM.** Stage-dependent effects of ethanol on cranial neural crest cell development: partial basis for the phenotypic variations observed in fetal alcohol syndrome. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1995;19(6): 1454–1462.
17. **Castilla EE, Lopez Camelo JS, Campaña H.** Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *American Journal of Medical Genetics*. 1999; 86(1):9–14.
18. **Castilla EE, Lopez Camelo JS, Paz JE, Orioli IM.** Conclusiones. En: *Prevención Primaria de los Defectos Congénitos*. Rio de Janeiro. Editora de la Fiocruz.1995.
19. **Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL.** Maternal fever and birth outcome: A prospective study. *Teratology*. 1998; 58(6): 251–257.
20. **Christensen B, Rosenblatt DS.** Effects of folate deficiency on embryonic development. *Baillière's Clinical Haematology*. 1995; 8(3): 617–637.
21. **Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (C.G.D.U.P.).** Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 1992; 39(3): 185–196.

22. **Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM.** Maternal Obesity Limits the Ultrasound Evaluation of Fetal Anatomy. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2009; 28(8): 1025–1030.
23. **De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP.** Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010; Issue 10. Art. No.: CD007950.
24. **De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P.** Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; Issue 12. Art. No.: CD007950.
25. **De Vigan C, De Walle HE, Cordier S, Goujard J, Knill-Jones R, Aymé S, Calzolari E, F Bianchi F.** Therapeutic Drug Use During Pregnancy A Comparison in Four European Countries. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1999; 52(10): 977–982.
26. **Dixon MJ.** Treacher Collins syndrome. *Journal of Medical Genetics.* 1995; 32 (10): 806–808.
27. **Dupont C, Armant D, Brenner C.** Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Seminars in Reproductive Medicine.* 2009; 27(05): 351–357.
28. **Edwards JR, Newall DR.** The Pierre Robin syndrome reassessed in the light of recent research. *British Journal of Plastic Surgery.* 1985; 38(3): 339–342.
29. **Ehrlich M, Gama-Sosa MA, Huang LH, Midgett RM, Kuo KC, McCune RA, Gehrke C.** Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues or cells. *Nucleic Acids Research.* 1982; 10(8): 2709–2721.
30. **Franz-Odendaal TA.** Epigenetics in bone and cartilage development. In: Hallgrímsson Benedikt and Hall Brian K. *Epigenetics: Linking genotype and phenotype in development and evolution.* 1^a Ed. Berkeley, California. University of California Press. 2011. p195-220.
31. **Garcia AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E.** Parental Agricultural Work and Selected Congenital Malformations. *American Journal of Epidemiology.* 1999; 149(1): 64–74.

32. **Goll MG, Bestor TH.** Eukaryotic cytosine methyltransferases. *Annual Review of Biochemistry.* 2005; 74(1): 481–514.
33. **Gómez de Ferraris ME, Campos-Muñoz A.** Embriología dental (Odontogénesis). En: *Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental.* 3ª Ed. Buenos Aires. Editorial Medica Panamericana. 2010. p112-136.
34. **Gómez de Ferraris ME, Campos-Muñoz A.** Embriología especial bucomaxilofacial. En: *Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental.* 3ª Ed. Buenos Aires. Editorial Medica Panamericana. 2010. p79-111.
35. **Gómez de Ferraris ME, Campos-Muñoz A.** Embriología general humana. En: *Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental.* 3ª Ed. Buenos Aires. Editorial Medica Panamericana. 2010. p27-55.
36. **Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM.** Branchial arch and oral-acral disorders. In: *Syndromes of the head and neck.* 4ª Ed. New York. Oxford University Press. 2001. p790-849.
37. **Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM.** Orofacial clefting syndromes: General aspects. In: *Syndromes of the head and neck.* 4ª Ed. New York. Oxford University Press. 2001. p850-876.
38. **Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM.** Teratogenic agents. In: *Syndromes of the head and neck.* 4ª Ed. New York. Oxford University Press. 2001. p14-34.
39. **Griffith JS, Mahler HR.** DNA ticketing theory of memory. *Nature.* 1969; 223(5206): 580–582.
40. **Grosen D, Bille C, Petersen I, Skytthe A, Bornemann Hjelmberg J, Krabe Pedersen JK, Murray JC, Christensen K.** Risk of oral clefts in twins. *Epidemiology.* 2011; 22(3): 313-9.
41. **Hall BK.** Skeletal origin: Neural crest. In: *Bones and Cartilage: Developmental and Evolutionary Skeletal Biology.* London. Elsevier. 2005. p230.242.
42. **Herring SW, Rowlatt UF, Pruzansky S, Optiz JM.** Anatomical abnormalities in mandibulofacial dysostosis. *American Journal of Medical Genetics.* 1979; 3(3): 225–259.

43. **Honein MA, Devine O, Grosse SD, Reefhuis J.** Prevention of orofacial clefts caused by smoking: Implications of the Surgeon General's report. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2014; 100(11): 822–825.
44. **Johnson CY, Little J.** Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *International Journal of Epidemiology*. 2008; 37(5): 1041–1058.
45. **Jones KL, Smith DW.** The fetal alcohol syndrome. *Teratology*. 1975; 12(1): 1–10.
46. **Jones KL, Smith DW, Ulleland C, Streissguth A.** Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *The Lancet*. 1973; 301(7815): 1267–1271.
47. **Kawalec A, Nelke K, Pawlas K, Gerber H.** Risk factors involved in orofacial cleft predisposition – review. *Open Medicine*. 2015; 10(1): 163–175.
48. **Kim JK, Samaranayake M, Pradhan S.** Epigenetic mechanisms in mammals. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008; 66(4): 596–612.
49. **Klose RJ, Bird AP.** Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends in Biochemical Sciences*. 2006; 31(2): 89–97.
50. **Kluijvers ACM, Calabrese CE, Koudstaal MJ, Resnick CM.** Is Amniotic Fluid Level a Predictor for Syndromic Diagnosis in Robin Sequence? *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2019; 56(6): 773–777.
51. **Koren G, Pastuszak A, Ito S.** Drugs in pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 1998; 338(16): 1128–1137.
52. **Kouzarides T.** Chromatin Modifications and Their Function. *Cell*. 2007; 128(4): 693–705.
53. **Krapels IPC, Van Rooij IALM, Ocké MC, Van Cleef BAGL, Kuijpers-Jagtman AMM, Steeger-Theunissen RPM.** Maternal dietary B vitamin intake, other than folate, and the association with orofacial cleft in the offspring. *European Journal of Nutrition*. 2004; 43(1): 7–14.
54. **Krapels IP, Van Rooij IALM, Wevers RA, Zielhuis GA, Spauwen PHM, Brussel W, Steegers-Theunissen RPM.** Myo-inositol, glucose and zinc status as risk factors for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate

- in offspring: a case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2004; 111(7): 661–668.
55. **Küchler EC, da Silva LA, Nelson-Filho P, Sabóia TM, Rentschler AM, Granjeiro JM, Oliveira D, Tannure PN, da Silva RA, Antunes LS, Tsang M, Vieira AR.** Assessing the association between hypoxia during craniofacial development and oral clefts. *J. Appl. Oral Sci.* [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 23] ; 26: e20170234. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-
56. **Kurosaka S, Kashina A.** Cell biology of embryonic migration. *Birth Defects Research. Part C. Embryo Today*. 2008; 84(2): 102–122.
57. **Lidral AC, Reising BC.** The Role of MSX1 in Human Tooth Agenesis. *Journal of Dental Research*. 2002; 81(4): 274–278.
58. **Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández Díaz S.** Maternal Exposure to Amoxicillin and the Risk of Oral Clefts. *Epidemiology*. 2012; 23(5): 699–705.
59. **Little J, Cardy A, Munger RG.** Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004; 82(3): 213–218.
60. **Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H.** Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2014; 29(4): 809–823.
61. **Ma RC, Chan JC, Tam WH, Hanson MA, Gluckman PD.** Gestational diabetes, maternal obesity, and the NCD burden. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2013; 56(3): 633–641.
62. **Martinez-Frias ML.** Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? *Journal of Medical Genetics*. 2009; 47(2): 73–80.
63. **Martínez Frías ML, Bermejo E, Rodríguez Pinilla E, Frías JL.** Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Research Part A. Clinical and Molecular Teratology*. 2004; 70(4): 194–200.
64. **Martínez García RM, Jiménez Ortega AI, Navia Lombán B.** Suplementos en gestación: últimas recomendaciones. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2016 [citado 2020 Abril 23] ; 33(Suppl 4): 3-7. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016001000002&lng=es

65. **McNulty H, Pentieva K.** Folate bioavailability. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2004; 63(04): 529–536.
66. **Merritt L.** Part 1. Understanding the embryology and genetics of cleft lip and palate. *Advances in Neonatal Care.* 2005; 5(2): 64–71.
67. **Métneki J, Puhó E, Czeizel AE.** Maternal diseases and isolated orofacial clefts in Hungary. *Birth Defects Research Part A. Clinical and Molecular Teratology.* 2005; 73(9): 617–623.
68. **Mirkes PE, Cornel LM, Park HW, Cunningham ML.** Induction of thermotolerance in early postimplantation rat embryos is associated with increased resistance to hyperthermia-induced apoptosis. *Teratology.* 1997; 56: 210-219.
69. **Moore KL, Persaud TVN.** Introducción al desarrollo del ser humano. En: *Embriología Clínica.* 7ª Ed. Madrid. Elsevier España. 2004. p2-14.
70. **Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG.** Aparato faríngeo, cara y cuello. En: *Embriología Clínica.* 9ª Ed. Barcelona. Elsevier Saunders. 2013. p159-198.
71. **Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG.** Cuarta a octava semana del desarrollo humano. En: *Embriología Clínica.* 9ª Ed. Barcelona. Elsevier Saunders. 2013. p71-91.
72. **Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG.** Introducción al ser humano en desarrollo. En: *Embriología Clínica.* 9ª Ed. Barcelona. Elsevier Saunders. 2013. p1-11.
73. **Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG.** Malformaciones congénitas humanas. En: *Embriología Clínica.* 9ª Ed. Barcelona. Elsevier Saunders. 2013. p471-500.
74. **Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG.** Segunda semana del desarrollo humano. En: *Embriología Clínica.* 9ª Ed. Barcelona. Elsevier Saunders. 2013. p41-52.
75. **Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG.** Tercera semana del desarrollo humano. En: *Embriología Clínica.* 9ª Ed. Barcelona. Elsevier Saunders. 2013. p54-70.

76. **Morange M.** Quelle place pour l'épigénétique? [How to localize epigenetics in the landscape of biological research?]. *Medicine Sciences*. 2005; 21(4): 367–369.
77. **Morgan DK, Whitelaw E.** The case for transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Mammalian Genome*. 2008; 19(6): 394–397.
78. **Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J.** Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology*. 1996; 54: 27-33.
79. **Munsie JPW, Lin S, Browne ML, Campbell KA, Caton AR, Bell EM, Rasmussen SA, Romittu PA, Druschel CM.** Maternal bronchodilator use and the risk of orofacial clefts. *Human Reproduction*. 2011; 26(11): 3147–3154.
80. **Nicoletti D, Appel LD, Siedersberger Neto P, Guimarães GW, Zhang L.** Maternal smoking during pregnancy and birth defects in children: a systematic review with meta-analysis. *Cad. Saúde Pública [Internet]*. 2014 Dec [cited 2020 Apr 23]; 30(12): 2491-2529.
81. **Nussbaum R, McInnes R, Willard H.** Complex inheritance of common multifactorial disorders. In: *Thompson & Thompson genetics in medicine*. 8^a Ed. Philadelphia. Elsevier. 2016. p133-153.
82. **Nussbaum R, McInnes R, Willard H.** The human genome: Gene structure and function. In: *Thompson & Thompson genetics in medicine*. 8^a Ed. Philadelphia. Elsevier. 2016. p21-42.
83. **Običan SG, Finnell RH, Mills JL, Shaw GM, Scialli AR.** Folic acid in early pregnancy: a public health success story. *The FASEB Journal*. 2010; 24(11): 4167–4174.
84. **Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E.** DNA methyltransferases DNMT3a and DNMT3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell*. 1999; 99(3): 247–257.
85. **OMS.** Asamblea Mundial de la Salud, 63. Defectos congénitos: informe de la Secretaría. Ginebra, Organización mundial de la Salud, 2010 Abr. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/4849>- Consultado en febrero 2020.
86. **OMS.** Directriz: Administración de suplementos de vitamina A en el embarazo. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011. Disponible

en:https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44723/9789243501789_spa.pdf?ua=1. Consultado en febrero 2020.

87. **OMS**. Directriz: Administración diaria de suplementos de hierro y ácido fólico en el embarazo. [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la salud, 2014. Disponible en:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44723/9789243501789_spa.pdf?ua=1 Consultado en febrero 2020.
88. **Ortíz MA, Mejía CA**. Actividad de los genes tipo MSX-1 durante el desarrollo craneofacial. *Revista Estomatología*. 2007; 15(1): 34-38
89. **Poswillo D**. The pathogenesis of the Treacher Collins syndrome (Mandibulofacial dysostosis). *British Journal of Oral Surgery*. 1975; 13(1): 1–26.
90. **Ramsahoye BH, Biniszkiewicz D, Lyko F, Clark V, Bird AP, Jaenisch R**. Non-CpG methylation is prevalent in embryonic stem cells and may be mediated by DNA methyltransferase 3a. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000; 97(10): 5237–5242.
91. **Raspall G**. Anomalías y deformidades congénitas y del crecimiento. En: *Cirugía maxilofacial*. 1ª Ed. Madrid. Editorial Medica Panamericana. 2001. p31-59.
92. **Romitti PA, Sun L, Honein MA, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen SA**. Maternal Periconceptional Alcohol Consumption and Risk of Orofacial Clefts. *American Journal of Epidemiology*. 2007; 166(7): 775–785.
93. **Rovin S, Dachi SF, Borenstein DB, Cotter WB**. Mandibulofacial dysostosis, a familial study of five generations. *The Journal of Pediatrics*. 1964; 65(2): 215–221.
94. **Rosenberg IH**. A History of the Isolation and Identification of Folic Acid (Folate). *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2012; 61(3): 231–235.
95. **Sadler TW**. Cabeza y cuello. En: *Langman Embriología Médica*. 12ª Ed. Barcelona. Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins. 2012. p260-286.
96. **Sadler TW**. De la tercera a la octava semana: El período embrionario. En: *Langman Embriología Médica*. 12ª Ed. Barcelona. Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins. 2012. p63-85.

97. **Sadler TW.** Tercera semana del desarrollo: El disco germinativo trilaminar. En: Langman Embriología Médica. 12ª Ed. Barcelona. Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins. 2012. p51-62.
98. **Santos F, Hendrich B, Reik, W, Dean W.** Dynamic Reprogramming of DNA Methylation in the Early Mouse Embryo. *Developmental Biology.* 2002; 241(1): 172–182.
99. **Sapp P, Eversole LR, Wysocki GP.** Alteraciones del desarrollo de la región oral. En: Patología oral y maxillofacial contemporánea. 2ª Ed. Barcelona. Elsevier Mosby. 2004. p1-44.
100. **Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA.** Maternal Nutrient Intakes and Risk of Orofacial Clefts. *Epidemiology.* 2006; 17(3): 285–291.
101. **Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM.** Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid preconceptionally. *The Lancet.* 1995; 346(8972): 393–396.
102. **Shaw GM, Wasserman CR, Murray JC, Lammer EJ.** Infant TGF- α genotype, orofacial clefts, and maternal preconceptional multivitamin use. *Cleft Palate- Craniofacial Journal.* 1998; 35(4): 366–370.
103. **Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD, Lammer EJ, Finnell RH.** Orofacial clefts and maternal anticonvulsant use. *Reproductive Toxicology.* 1995; 9(1): 97–98.
104. **Shkoukani MA, Lawrence LA, Liebertz DJ, Svider PF.** Cleft palate: A clinical review. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews.* 2014; 102(4): 333–342.
105. **Slack JMW.** Conrad Hal Waddington: the last Renaissance biologist? *Nature Reviews Genetics.* 2002; 3(11): 889–895.
106. **Song J, Rechkoblit O, Bestor TH, Patel DJ.** Structure of DNMT1-DNA Complex Reveals a Role for Autoinhibition in Maintenance DNA Methylation. *Science.* 2010; 331(6020): 1036–1040.
107. **Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J.** Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009; 301(6): 636–650.

108. **Sulik KK, Johnston MC, Smiley SJ, Speight HS, Jarvis BE.** Mandibulofacial dysostosis (Treacher Collins syndrome): A new proposal for its pathogenesis. *American Journal of Medical Genetics*. 1987; 27(2): 359–372.
109. **Tamayo Orrego L.** Ontogenia y fisionomía del paisaje epigenético: Un modelo general para explicar sistemas en desarrollo. *Acta Biológica Colombiana [Internet]*. 2013 Ene. [citado 2020 Abr 23] Disponible en: <<https://revistas.unal.edu.co/index.php/actabiol/article/view/26190/40204>>.
110. **Tamura T, Goldenberg RL.** Zinc nutriture and pregnancy outcome. *Nutrition Research*. 1996; 16(1): 139-181.
111. **Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S.** Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015; 98(4): 417–441.
112. **Tolarova M, Harris J.** Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology*. 1995; 51(2): 71–78.
113. **Tolarova, M.** Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip. *The Lancet*. 1982; 320(8291): 217.
114. **Trasler DG, Walker BE, Fraser FC.** Congenital malformations produced by amniotic-sac puncture. *Science*. 1956; 124(3219): 439–439.
115. **Van den Boogaard MJH, Dorland M, Beemer FA, Van Amstel HKP.** MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nature Genetics*. 2000; 24(4): 342–343.
116. **Van Speybroeck L.** From epigenesis to epigenetics: The case of Conrad Hal Waddington. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002; 981: 61–81.
117. **Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, Seidman JG, Seidman CE.** A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nature Genetics*. 1996; 13(4): 417–421.
118. **Walker BE.** Effects on palate development of mechanical interference with the fetal environment. *Science*. 1959; 130(3381): 981–981.

119. **Wang Y, Liang Y, Lu Q.** MicroRNA epigenetic alterations: predicting biomarkers and therapeutic targets in human diseases. *Clinical Genetics*. 2008; 74(4): 307–315.
120. **Wehby G, Murray J.** Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. *Oral Diseases*. 2010; 16(1): 11–19.
121. **Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG.** Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 11(11): CD010224.
122. **Wyszynski DF, Beaty TH, Maestri NE.** Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1996; 33(5): 406–417.
123. **Yates PA, Burman RW, Mummaneni P, Krussel S, Turker MS.** Tandem B1 Elements Located in a Mouse Methylation Center Provide a Target for de Novo DNA Methylation. *Journal of Biological Chemistry*. 1999; 274(51): 36357–36361.